



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0127252
(43) 공개일자 2022년09월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/40 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/40 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7023798
(22) 출원일자(국제) 2020년12월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/064640
(87) 국제공개번호 WO 2021/119508
국제공개일자 2021년06월17일
(30) 우선권주장
62/947,855 2019년12월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알렉터 엘엘씨
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코
스위트 600 오이스터 포인트 불러바드 131
(72) 발명자
이 승주
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
이스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터
엘엘씨 씨/오
량 스펜서
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
이스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터
엘엘씨 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 117 항

(54) 발명의 명칭 항-MERTK 항체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 MerTK 폴리펩타이드, 예를 들어 포유동물 MerTK 또는 인간 MerTK에 특이적으로 결합하
는 항체, 예를 들어 단일클론, 항체, 항체 단편 등을 포함하는 조성물, 및 이를 필요로 하는 개체를 치료하는데
있어서의 이러한 조성물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/53 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
G01N 2333/9121 (2013.01)

(72) 발명자

예 앤지

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
엘씨 씨/오

로엘 마리나

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
엘씨 씨/오

로젠탈 아르논

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
엘씨 씨/오

(30) 우선권주장

63/016,821 2020년04월28일 미국(US)
63/121,773 2020년12월04일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 Mer 티로신 키나제(MerTK)에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소시키는, 항체.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 항체가 이소형 대조군 항체와 비교하여 이페로사이토시스를 적어도 50% 감소시키는, 항체.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 항체가 이페로사이토시스를 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키는, 항체.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 항체가 0.13 nM 내지 30 nM의 IC50 값으로 이페로사이토시스를 감소시키는, 항체.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 항체가 0.13 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 또는 10 nM 내지 30 nM의 IC50 값으로 이페로사이토시스를 감소시키는, 항체.

청구항 6

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식세포가 대식세포, 중앙-관련 대식세포 또는 수지상 세포인, 항체.

청구항 7

청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 항체가 MerTK에 대한 ProS의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키는, 항체.

청구항 9

청구항 7에 있어서,

상기 항체가 0.58 nM 내지 25.9 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 항체가 0.58 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 2.5 nM, 2.5 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 또는 10 nM 내지 25 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 12

청구항 11에 있어서,
상기 항체가 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키는, 항체.

청구항 13

청구항 11에 있어서,
상기 항체가 0.29 nM 내지 32 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 14

청구항 13에 있어서,
상기 항체가 0.29 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 25 nM, 또는 25 nM 내지 32 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키고, MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 16

청구항 15에 있어서,
상기 항체가 MerTK에 대한 ProS의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키고, 상기 항체가 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키는, 항체.

청구항 17

청구항 15에 있어서,
상기 항체가 0.58 nM 내지 25.9 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키고, 상기 항체가 0.29 nM 내지 32 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 18

청구항 1 내지 청구항 17 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 인간 MerTK 및 무린 MerTK에 결합하거나, 인간 MerTK 및 사이노몰구스 MerTK에 결합하거나, 인간 MerTK, 무린 MerTK 및 사이노몰구스 MerTK에 결합하는, 항체.

청구항 19

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 1.4 nM 내지 81 nM의 결합 친화도로 인간 MerTK에 결합하는, 항체.

청구항 20

청구항 18 또는 청구항 19에 있어서,

상기 항체가 1.6 nM 내지 107 nM의 결합 친화도로 사이노몰구스 MerTK에 결합하는, 항체.

청구항 21

청구항 19 또는 청구항 20 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 30 nM 내지 186 nM의 결합 친화도로 뮤린 MerTK에 결합하는, 항체.

청구항 22

청구항 1 내지 청구항 21 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시키는, 항체.

청구항 23

청구항 22에 있어서,

상기 항체가 0.019 nM 내지 7.74 nM의 IC50 값으로 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시키는, 항체.

청구항 24

청구항 23에 있어서,

상기 항체가 0.019 nM 내지 0.25 nM, 0.25 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 2.5 nM, 2.5 nM 내지 5 nM, 또는 5 nM 내지 7.74 nM의 IC50 값으로 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시키는, 항체.

청구항 25

청구항 1 내지 청구항 24 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 M1-유사 대식세포 분극화를 증가시키거나 유도하는, 항체.

청구항 26

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 대식세포 발현을 증가시키는, 항체.

청구항 27

청구항 26에 있어서,

상기 항체가 TNF, IFN, IL-6, IL-1, IL-12, CXCL-1, MCP1, MIP-1 α 및/또는 MIP-1 β 의 대식세포 발현을 증가시키는, 항체.

청구항 28

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서,

상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역이

a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;

b) 서열번호 99, 329, 330, 331, 332, 및 333으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및

c) 서열번호 138, 334, 335, 336, 337, 338, 및 339로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하고;

여기서 경제 가변 영역이

- d) 서열번호 158, 340, 341, 342, 343, 및 344로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는, 항체.

청구항 29

청구항 29에 있어서,

상기 항체가,

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 334의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 330의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 340의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 335의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 331의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 342의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

- (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 336의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

L3;

(a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 337의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 343의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 332의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 338의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 333의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 334의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 332의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 336의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 339의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 344의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는

(a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는, 항체.

청구항 30

청구항 28 또는 청구항 29에 있어서,

상기 항체가 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하고, 여기서 V_H 및 V_L 이 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 246의 아미노산 서열

을 포함하는 V_H 및 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택되는, 항체.

청구항 31

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서,

상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역이,

- a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- b) 서열번호 99 및 329로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
- c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하고;

상기 경쇄 가변 영역이,

- d) 서열번호 169 및 345로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는, 항체.

청구항 32

청구항 31에 있어서,

상기 항체가,

- (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는

- (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 345의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는, 항체.

청구항 33

청구항 31 또는 청구항 32에 있어서,

상기 항체가 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하고, 여기서 V_H 및 V_L 이 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된, 항체.

청구항 34

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서,

상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역이,

- a) 서열번호 95, 346, 및 347로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- b) 서열번호 119, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 및 354로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
- c) 서열번호 151, 355, 및 356으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하고;

여기서 경쇄 가변 영역이,

d) 서열번호 181, 341, 357, 및 358로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

e) 서열번호 187 및 359로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및

f) 서열번호 208, 360, 361, 및 362로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는, 항체.

청구항 35

청구항 34에 있어서,

상기 항체가,

(a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
(e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 348의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 355의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
(e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 360의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 355의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
(e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 361의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 349의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
(e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
(e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
(e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 350의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
(e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 347의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
(e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
(c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

포함하는 V_H 및 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 287의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 288의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 289의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된, 항체.

청구항 37

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서,

상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역이,

a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;

b) 서열번호 122, 364, 365, 366, 367, 및 368로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및

c) 서열번호 155, 373, 374, 및 375로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하고;

상기 경쇄 가변 영역이,

d) 서열번호 184, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 및 387로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

e) 서열번호 203, 388, 389, 390, 및 391로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및

f) 서열번호 231, 392, 393, 및 394로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는, 항체.

청구항 38

청구항 37에 있어서,

상기 항체가,

(a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 364의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 373의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 376의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 388의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 364의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 377의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 364의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 374의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 378의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

열번호 310의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 292의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 312의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 294의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 313의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 314의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 316의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 297의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 317의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 292의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 319의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 300의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 321의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 302의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 303의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 304의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 323의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 324의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 325의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 306의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 326의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 307의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 327의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 308의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 328의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된, 항체.

청구항 40

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서,

상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역이,

- a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- b) 서열번호 368의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
- c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하고;

상기 경쇄 가변 영역이,

- d) 서열번호 383의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는, 항체.

청구항 41

청구항 40에 있어서,

상기 항체가 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하고, 여기서 V_H 는 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하고, V_L 는 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 42

청구항 40 또는 청구항 41에 있어서,

상기 항체가 (a) 서열번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 43

청구항 40 또는 청구항 41에 있어서,

상기 항체가 (a) 서열번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (b) 서열번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (c) 서열번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (d) 서열번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 44

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역이,

- a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - b) 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
 - c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
- 을 포함하고;

상기 경쇄 가변 영역이,

- d) 서열번호 345의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는, 항체.

청구항 45

청구항 44에 있어서,

상기 항체가 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하고, 여기서 V_H 는 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하고, V_L 은 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 46

청구항 44 또는 청구항 45에 있어서,

상기 항체가 (a) 서열번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 47

청구항 44 또는 청구항 45에 있어서,

상기 항체가 (a) 서열번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (b) 서열번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (c) 서열번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (d) 서열번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함

하는, 항체.

청구항 48

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역이,

- a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - b) 서열번호 368의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
 - c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
- 을 포함하고;
- 상기 경쇄 가변 영역이,
- d) 서열번호 376의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - f) 서열번호 393의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는, 항체.

청구항 49

청구항 48에 있어서,

상기 항체가 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하고, 여기서 V_H 는 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하고, V_L 은 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 50

청구항 48 또는 청구항 49에 있어서,

상기 항체가 (a) 서열번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 51

청구항 48 또는 청구항 49에 있어서,

상기 항체가 (a) 서열번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (b) 서열번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (c) 서열번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (d) 서열번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 52

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역이,

- a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
 - c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
- 을 포함하고;
- 상기 경쇄 가변 영역이,

- d) 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는, 항체.

청구항 53

청구항 52에 있어서,

상기 항체가 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하고, 여기서 V_H 는 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하고, V_L 은 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 54

청구항 52 또는 청구항 53에 있어서, 상기 항체가 (a) 서열번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 55

청구항 52 또는 청구항 53에 있어서,

상기 항체가 (a) 서열번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (b) 서열번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; (c) 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (d) 서열번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 56

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역이,

- a) 서열번호 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 및 98로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- b) 서열번호 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 및 124로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
- c) 서열번호 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 및 157로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하고;

상기 경쇄 가변 영역이,

- d) 서열번호 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 및 186으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- e) 서열번호 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 및 205로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- f) 서열번호 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는, 항체.

청구항 57

청구항 56에 있어서,

상기 항체가,

- (i) 각각 서열번호 75, 99, 125, 158, 187, 및 207;
- (ii) 각각 서열번호 76, 100, 126, 159, 187, 및 208;
- (iii) 각각 서열번호 77, 101, 127, 160, 188, 및 209;
- (iv) 각각 서열번호 75, 99, 128, 158, 187, 및 210;
- (v) 각각 서열번호 78, 102, 129, 161, 189, 및 211;
- (vi) 각각 서열번호 75, 103, 130, 158, 187, 및 212;
- (vii) 각각 서열번호 77, 101, 127, 162, 188, 및 209;
- (viii) 각각 서열번호 75, 99, 131, 163, 187, 및 213;
- (ix) 각각 서열번호 79, 104, 132, 164, 190, 및 214;
- (x) 각각 서열번호 80, 105, 133, 165, 191, 및 215;
- (xi) 각각 서열번호 81, 106, 134, 166, 192, 및 216;
- (xii) 각각 서열번호 82, 107, 135, 167, 193, 및 217;
- (xiii) 각각 서열번호 77, 108, 136, 167, 194, 및 209;
- (xiv) 각각 서열번호 75, 109, 137, 168, 187, 및 218;
- (xv) 각각 서열번호 83, 99, 138, 158, 187, 및 210;
- (xvi) 각각 서열번호 84, 99, 139, 169, 195, 및 219;
- (xvii) 각각 서열번호 85, 99, 140, 170, 196, 및 220;
- (xviii) 각각 서열번호 86, 99, 141, 171, 191, 및 221;
- (xix) 각각 서열번호 87, 110, 142, 172, 197, 및 222;
- (xx) 각각 서열번호 88, 99, 143, 173, 191, 및 223;
- (xxi) 각각 서열번호 89, 111, 143, 173, 198, 및 221;
- (xxii) 각각 서열번호 90, 112, 144, 174, 199, 및 224;
- (xxiii) 각각 서열번호 91, 113, 145, 175, 200, 및 225;
- (xxiv) 각각 서열번호 90, 114, 146, 176, 201, 및 226;
- (xxv) 각각 서열번호 92, 115, 147, 177, 195, 및 227;
- (xxvi) 각각 서열번호 93, 116, 148, 178, 188, 및 209;
- (xxvii) 각각 서열번호 94, 117, 149, 179, 195, 및 228;
- (xxviii) 각각 서열번호 95, 118, 150, 180, 187, 및 229;
- (xxix) 각각 서열번호 95, 119, 151, 181, 187, 및 208;
- (xxx) 각각 서열번호 90, 120, 152, 182, 202, 및 230;
- (xxxi) 각각 서열번호 96, 118, 153, 183, 202, 및 230;

(xxxiii) 각각 서열번호 96, 121, 154, 181, 187, 및 210;

(xxxiii) 각각 서열번호 90, 122, 155, 184, 203, 및 231;

(xxxiv) 각각 서열번호 90, 122, 155, 184, 203, 및 231;

(xxxv) 각각 서열번호 97, 123, 156, 185, 204, 및 232; 또는

(xxxvi) 각각 서열번호 98, 124, 157, 186, 205, 및 233

의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는, 항체.

청구항 58

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체는 MTK-01, MTK-02, MTK-03, MTK-04, MTK-05, MTK-06, MTK-07, MTK-08, MTK-09, MTK-10, MTK-11, MTK-12, MTK-13, MTK-14, MTK-15, MTK-16, MTK-17, MTK-18, MTK-19, MTK-20, MTK-21, MTK-22, MTK-23, MTK-24, MTK-25, MTK-26, MTK-27, MTK-28, MTK-29, MTK-30, MTK-31, MTK-32, MTK-33, MTK-34, MTK-35, MTK-36, MTK-15.1, MTK-15.2, MTK-15.3, MTK-15.4, MTK-15.5, MTK-15.6, MTK-15.7, MTK-15.8, MTK-15.9, MTK-15.10, MTK-15.11, MTK-15.12, MTK-15.13, MTK-15.14, 및 MTK-15.15, MTK-16.1 및 MTK-16.2, MTK-29.1, MTK-29.2, MTK-29.3, MTK-29.4, MTK-29.5, MTK-29.6, MTK-29.7, MTK-29.8, MTK-29.9, MTK-29.10, MTK-29.11, MTK-29.12, MTK-29.13, MTK-29.14, MTK-29.15, MTK-29.16, MTK-29.17, MTK-29.18, MTK-29.19, MTK-29.20, 및 MTK-29.21, MTK-33.1, MTK-33.2, MTK-33.3, MTK-33.4, MTK-33.5, MTK-33.6, MTK-33.7, MTK-33.8, MTK-33.9, MTK-33.10, MTK-33.11, MTK-33.12, MTK-33.13, MTK-33.14, MTK-33.15, MTK-33.16, MTK-33.17, MTK-33.18, MTK-33.19, MTK-33.20, MTK-33.21, MTK-33.22, MTK-33.23, 또는 MTK-33.24 항체의 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 서열을 포함하는, 항체.

청구항 59

청구항 58에 있어서,

상기 HVR은 Kabat-정의된 HVR, Chothia-정의된 HVR, 또는 AbM-정의된 HVR인, 항체.

청구항 60

청구항 1 내지 청구항 27, 청구항 58, 및 청구항 59 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 234~246, 255, 256, 259~379, 및 290~308로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 234~246, 255, 256, 259~379, 및 290~308에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 항체.

청구항 61

청구항 1 내지 청구항 27 및 청구항 58 내지 청구항 60 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 247~254, 257, 258, 274~289, 및 309~328로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 247~254, 257, 258, 274~289, 및 309~328에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체.

청구항 62

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역이 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 234~246, 255, 256, 259~379, 및 290~308로 구성

된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 63

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역이 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 247~254, 257, 258, 274~289, 및 309~328로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 64

청구항 1 내지 청구항 27 및 청구항 58 내지 63 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 각각 서열번호 5 및 40; 각각 서열번호 6 및 41; 각각 서열번호 7 및 42; 각각 서열번호 8 및 43; 각각 서열번호 9 및 44; 각각 서열번호 10 및 45; 각각 서열번호 11 및 46; 각각 서열번호 12 및 47; 각각 서열번호 13 및 48; 각각 서열번호 14 및 49; 각각 서열번호 15 및 50; 각각 서열번호 16 및 51; 각각 서열번호 17 및 52; 각각 서열번호 18 및 53; 각각 서열번호 19 및 54; 각각 서열번호 20 및 55; 각각 서열번호 21 및 56; 각각 서열번호 22 및 57; 각각 서열번호 23 및 58; 각각 서열번호 24 및 59; 각각 서열번호 25 및 60; 각각 서열번호 26 및 61; 각각 서열번호 27 및 62; 각각 서열번호 28 및 63; 각각 서열번호 29 및 64; 각각 서열번호 30 및 65; 각각 서열번호 31 및 66; 각각 서열번호 32 및 67; 각각 서열번호 33 및 68; 각각 서열번호 34 및 69; 각각 서열번호 35 및 70; 각각 서열번호 36 및 71; 각각 서열번호 37 및 72; 각각 서열번호 38 및 73; 및 각각 서열번호 39 및 74의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체.

청구항 65

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 인간 MerTK에 대한 결합에 대해 청구항 1 내지 청구항 64 중 어느 한 항의 항체들 중 하나 이상의 결합을 경쟁적으로 억제하고, 선택적으로 상기 항체는 MTK-10, MTK-12, MTK-13, MTK-19, MTK-20, 또는 MTK-22의 결합을 경쟁적으로 억제하는, 항체.

청구항 66

인간 MerTK에 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체가 인간 MerTK에 대한 결합에 대해 청구항 1 내지 청구항 64 중 어느 한 항의 항체와 본질적으로 동일하거나 MerTK 상의 중첩되는 에피토프에 결합하고, 선택적으로 상기 항체는 MerTK 예컨대 MTK-10, MTK-12, MTK-13, MTK-19, MTK-20, 또는 MTK-22 상의 에피토프와 본질적으로 동일하거나 MerTK 상의 중첩되는 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 67

청구항 28 내지 66 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소시키는, 항체.

청구항 68

청구항 67에 있어서,

상기 항체가 이소형 대조군 항체와 비교하여 이페로사이토시스를 적어도 50% 감소시키는, 항체.

청구항 69

청구항 68에 있어서,

상기 항체가 이페로사이토시스를 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키는, 항체.

청구항 70

청구항 67에 있어서,

상기 항체가 0.13 nM 내지 30 nM의 IC₅₀ 값으로 이페로사이토시스를 감소시키는, 항체.

청구항 71

청구항 70에 있어서,

상기 항체가 0.13 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 또는 10 nM 내지 30 nM의 IC50 값으로 이 페로사이토시스를 감소시키는, 항체.

청구항 72

청구항 67 내지 청구항 71 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식세포가 대식세포, 종양-관련 대식세포 또는 수지상 세포인, 항체.

청구항 73

청구항 28 내지 청구항 72 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 (i) MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키지만 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키지 않거나, (ii) MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키고 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 74

청구항 73에 있어서,

상기 항체가 MerTK에 대한 ProS의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키는, 항체.

청구항 75

청구항 73에 있어서,

상기 항체가 0.58 nM 내지 25.9 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 76

청구항 75에 있어서,

상기 항체가 0.58 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 2.5 nM, 2.5 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 또는 10 nM 내지 25 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 77

청구항 28 내지 청구항 72 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 78

청구항 77에 있어서,

상기 항체가 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키는, 항체.

청구항 79

청구항 77에 있어서,

상기 항체가 0.29 nM 내지 32 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 80

청구항 79에 있어서,

상기 항체가 0.29 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 25 nM, 또는 25 nM 내지 32 nM

의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 81

청구항 28 내지 청구항 72 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키고, MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 82

청구항 81에 있어서,

상기 항체가 MerTK에 대한 ProS의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키고, 상기 항체가 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키는, 항체.

청구항 83

청구항 81에 있어서,

상기 항체가 0.58 nM 내지 25.9 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키고, 상기 항체가 0.29 nM 내지 32 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는, 항체.

청구항 84

청구항 28 내지 청구항 83 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 인간 MerTK 및 무린 MerTK에 결합하거나, 인간 MerTK 및 사이노몰구스 MerTK에 결합하거나, 인간 MerTK, 무린 MerTK 및 사이노몰구스 MerTK에 결합하는, 항체.

청구항 85

청구항 28 내지 청구항 84 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 1.4 nM 내지 81 nM의 결합 친화도로 인간 MerTK에 결합하는, 항체.

청구항 86

청구항 84 또는 청구항 85에 있어서,

상기 항체가 1.6 nM 내지 107 nM의 결합 친화도로 사이노몰구스 MerTK에 결합하는, 항체.

청구항 87

청구항 84 내지 청구항 86 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 30 nM 내지 186 nM의 결합 친화도로 무린 MerTK에 결합하는, 항체.

청구항 88

청구항 28 내지 청구항 87 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시키는, 항체.

청구항 89

청구항 88에 있어서,

상기 항체가 0.019 nM 내지 7.74 nM의 IC50 값으로 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시키는, 항체.

청구항 90

청구항 89에 있어서,

상기 항체가 0.019 nM 내지 0.25 nM, 0.25 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 2.5 nM, 2.5 nM 내지 5 nM, 또는 5 nM 내지 7.74 nM의 IC50 값으로 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시키는, 항체.

청구항 91

청구항 1 내지 청구항 6, 청구항 11 내지 청구항 72, 및 청구항 77 내지 청구항 90 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키는 것보다 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소시키는 데 적어도 1.7배, 적어도 2.3배, 적어도 2.4배, 적어도 5배, 적어도 7.7배, 또는 적어도 8.5배 더 효과적인, 항체.

청구항 92

청구항 28 내지 청구항 91 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 M1-유사 대식세포 분극화를 증가시키거나 유도하는, 항체.

청구항 93

청구항 28 내지 청구항 92 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 대식세포 발현을 증가시키는, 항체.

청구항 94

청구항 93에 있어서,
상기 항체가 TNF, IFN, IL-6, IL-1, IL-12, CXCL-1, MCP1, MIP-1 α 및/또는 MIP-1 β 의 대식세포 발현을 증가시키는, 항체.

청구항 95

청구항 1 내지 청구항 94 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 사이노몰구스 원숭이 MerTk에도 결합하는, 항체.

청구항 96

청구항 1 내지 청구항 95 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 무린 MerTK에도 결합하는, 항체.

청구항 97

청구항 1 내지 청구항 98 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 무린 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 이중특이적 항체, 단일클론 항체, 다가 항체, 접합 항체, 또는 키메라 항체인, 항체.

청구항 98

청구항 1 내지 청구항 96 중 어느 한 항의 항체의 인간화 형태.

청구항 99

청구항 1 내지 청구항 98 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체가 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것인, 항체.

청구항 100

청구항 99에 있어서,
상기 항체가 IgG 부류의 것이고, IgG1, IgG2 또는 IgG4 이소형을 갖는, 항체.

청구항 101

청구항 100에 있어서,

상기 항체가 서열번호 396, 397, 398, 399, 400, 및 401로 구성된 군으로부터 선택된 Fc 아미노산 서열을 갖는 IgG1 이소형의 것인, 항체.

청구항 102

청구항 1 내지 청구항 101 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 전장 항체인, 항체.

청구항 103

청구항 1 내지 청구항 41, 청구항 44, 청구항 45, 청구항 48, 청구항 49, 청구항 52, 청구항 53 및 청구항 56 내지 청구항 102 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 항체 단편인, 항체.

청구항 104

청구항 103에 있어서,

상기 단편이 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv 또는 scFv 단편인, 항체.

청구항 105

청구항 1 내지 청구항 104 중 어느 한 항의 항체를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는, 단리된 핵산.

청구항 106

청구항 105의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 107

청구항 105의 핵산 또는 청구항 106의 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 108

(i) 청구항 1 내지 청구항 104 중 어느 한 항의 항체의 VH를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 및 (ii) 항-MerTK 항체의 VL을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산을 포함하는, 단리된 숙주 세포.

청구항 109

청구항 107 또는 청구항 108의 세포를 배양하여 항체를 생산하는 단계를 포함하는, 인간 MerTK에 결합하는 항체의 생산 방법.

청구항 110

청구항 109에 있어서,

세포에 의해 생산된 항체를 회수하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 111

청구항 109 또는 청구항 110의 방법에 의해 생산된 항체.

청구항 112

청구항 1 내지 청구항 104 및 청구항 111 중 어느 한 항의 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 113

암에 걸린 개체를 치료하는 방법으로서, 청구항 1 내지 청구항 104 및 청구항 111 중 어느 한 항의 치료적 유효

량의 항체 또는 청구항 112의 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 114

청구항 113에 있어서,
상기 암이 결장암, 난소암, 간암, 또는 자궁내막암인, 방법.

청구항 115

청구항 113 또는 청구항 114에 있어서,
상기 투여가 개체에서 망막 병리를 유발하지 않는, 방법.

청구항 116

청구항 113 내지 청구항 115 중 어느 한 항에 있어서,
항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 또는 항-PD 항체를 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 117

샘플에서 MerTK를 검출하는 방법으로서, 상기 샘플을 청구항 1 내지 청구항 104 및 청구항 114 중 어느 한 항의 항체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 12월 13일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/947,855호, 2020년 4월 28일자로 출원된 미국 가출원 번호 63/016,821호 및 2020년 12월 4일자로 출원된 미국 가출원 번호 63/121,773호에 의해 우선권을 주장하며, 그 각각은 그 전체가 참조로 여기에 포함된다.

[0003] ASCII 텍스트 파일에 서열 목록 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일에 대한 다음 제출 내용은 그 전체가 참조로 여기에 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능 형식(CRF)(파일명: 4503_010PC03_SeqListing_ST25.TXT, 기록 날짜: 2020년 12월 11일, 크기: 477,412바이트).

[0005] 본 개시내용의 분야

[0006] 본 개시내용은 항-MerTK 항체 및 이러한 항체의 용도(예를 들어, 치료 용도)에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] Mer 티로신 키나제(MerTK)는 수용체 티로신 키나제의 TAM(Tyro3, Axl, 및 MerTK) 패밀리에 속한다. MerTK는 2개의 면역글로불린(Ig)-유사 및 2개의 피브로넥틴(FN) 유형 III 모티프를 갖는 세포외 도메인을 갖는 단일-통과 유형 1 막관통 단백질이다(Graham 등, 2014, Nat Rev Cancer, 14:769-785; Rothlin 등, 2015, Annu Rev Immunol, 33:355-391).

[0008] 단백질 S(ProS 또는 ProS1), 성장 정지 특이적 유전자 6(Gas6), Tubby, Tubby-유사 단백질 1(TULP-1) 및 갈렉틴(Galectin)-3을 비롯한 MerTK의 여러 리간드가 확인되었다. MerTK는 리간드 결합 후 활성화화를 통해 세포외 공간으로부터의 신호를 변환하여, MerTK 티로신 자가-인산화 및 후속 ERK 및 AKT-관련 신호 변환을 유도한다(Cummings 등, 2013, Clin Cancer Res, 19:5275-5280; Verma 등, 2011, Mol Cancer Ther, 10:1763-1773).

[0009] MerTK는 세포 생존, 이동 및 분화를 포함하는 다양한 생리학적 과정을 조절한다. MerTK 리간드 ProS 및 Gas6은 세포 생존, 침습, 이동, 내화학적 및 전이와 같은 여러 발암 과정에 기여하며, 여기서 이들의 발현은 종종 좋지 않은 임상 결과와 상관관계가 있다. 또한, MerTK는 수많은 암과 관련이 있으며, MerTK 또는 ProS 결핍은 항종양

효과와 관련이 있다(Cook 등, 2013, J Clin Invest, 123:3231-3242; Ubil 등, 2018, J Clin Invest, 128:2356-2369; Huey 등, 2016, Cancers, 8:101). 그러나, MerTK는 망막 색소 상피 세포에서도 발현되며, 눈의 광수용체 외부 세그먼트를 제거하는 데 중요한 역할을 하며; MerTK의 기능 상실 돌연변이는 색소성 망막염 및 기타 망막 이영양증을 유발한다(예를 들어, Al-kharsan 등, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255:1613-1619; Lorach 등, Nature Scientific Reports, 2018, 8:11312; Audo 등, 인간 Mutation, Wiley, 2018, 39:997-913; LaVail 등, Adv Exp Med Biol, 2016, 854:487-493 참조).

[0010] MerTK는 식세포에 의한 아포토시스 세포의 식균작용(이페로사이토시스(efferocytosis))에 필수적인 역할을 하여 M2-유사 대식세포 분극화, 항염증성 사이토카인 생성 및 면역억제성 종양 미세환경 촉진으로 이어진다. 식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소시키면, M1-유사 대식세포 분극화가 증가하여 전염증성 사이토카인과 면역-활성 환경이 생성된다. 이페로사이토시스를 조절하면, 항종양 활성을 위한 효과적인 수단을 제공할 수 있다.

[0011] 항-MerTK 항체는 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호: WO2020/214995, WO2020/076799, WO2020/106461, WO2020/176497, WO2019/084307, WO2019/005756, WO2016/106221, WO2016/001830, WO2009/062112, 및 WO2006/058202, 및 예를 들어, Dayoub 및 Brekken, 2020, Cell Communications 및 Signaling, 18:29; Zhou 등, 2020, Immunity, 52:1-17; Kedage 등, 2020, MABS, 12:e1685832; Cummings 등, 2014, Oncotarget, 5:10434-10445에 이미 기재되어 있다.

[0012] 암과 같은 병태를 치료하는데 효과적인 신규한 치료적 항-MerTK 항체가 필요하다. 본 개시내용은 항종양 면역을 매개하고, 이페로사이토시스를 감소시키고, M1-유사 대식세포 분극화를 촉진하는데 효과적인 항-MerTK 항체를 제공함으로써 이러한 요구를 충족시킨다.

[0013] 특허 출원 및 공보를 포함하여 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

[0014] 본 개시내용의 개요

[0015] 본 개시내용은 일반적으로 항-Mer 티로신 키나제(MerTK) 항체 및 이러한 항체를 사용하는 방법에 관한 것이다. 본원에 제공된 방법은 암에 걸린 개체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 암에 걸린 개체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-MerTK 항체를 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; b) 서열번호 329, 330, 331, 332, 및 333으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 c) 서열번호 138, 334, 335, 336, 337, 338, 및 339로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 d) 서열번호 158, 340, 341, 342, 343, 및 344로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0017] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 334의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 330의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 340의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[illegible]

[0018] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하며, 여기서 VH 및 VL은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 VL로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0019] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; b) 서열번호 99 및 329로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 c) 서

열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 d) 서열번호 169 및 345로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0020] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는 (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 345의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0021] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하며, 여기서 VH 및 VL은 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는 VL로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0022] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 a) 서열번호 95, 346, 및 347로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; b) 서열번호 119, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 및 354로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 c) 서열번호 151, 355, 및 356으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 d) 서열번호 181, 341, 357, 및 358로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; e) 서열번호 187 및 359로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 f) 서열번호 208, 360, 361, 및 362로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0023] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 348의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 355의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 360의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 355의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 361의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 349의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 350의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 347의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서

열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 352의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 353의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 354의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 363의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 348의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 357의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는 (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 348의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0024]

한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하며, 여기서 VH 및 VL은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 259의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 261의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 278의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 287의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 288의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 289의 아미노산 서열을 포함하는 VL로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0025]

한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; b) 서열번호 122, 364, 365, 366, 367, 및 368로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 c) 서열번호 155, 373, 374, 및 375로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 d) 서열번호 184, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 및 387로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; e) 서열번호 203, 388, 389, 390, 및 391로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 f) 서열번호 231, 392, 393, 및 394

[illegible]

[0027] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 종래 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하며, 여기서 VH 및 VL은 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 309의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 310의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 292의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 312의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 294의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 313의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 314의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 316의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 297의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 317의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 292의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 319의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 300의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 321의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 302의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 303의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 304의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 323의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 324의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 325의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 306의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 326의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열번호 307의 아미노산 서열을 포

합하는 VH 및 서열번호 327의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및 서열번호 308의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 328의 아미노산 서열을 포함하는 VL로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0028] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은: 서열번호 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 및 98로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열번호 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 및 124로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열번호 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 및 157로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은: 서열번호 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 및 186으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열번호 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 및 205로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열번호 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0029] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 (i) 각각 서열번호 75, 99, 125, 158, 187 및 207; (ii) 각각 서열번호 76, 100, 126, 159, 187, 및 208; (iii) 각각 서열번호 77, 101, 127, 160, 188, 및 209; (iv) 각각 서열번호 75, 99, 128, 158, 187, 및 210; (v) 각각 서열번호 78, 102, 129, 161, 189, 및 211; (vi) 각각 서열번호 75, 103, 130, 158, 187, 및 212; (vii) 각각 서열번호 77, 101, 127, 162, 188, 및 209; (viii) 각각 서열번호 75, 99, 131, 163, 187, 및 213; (ix) 각각 서열번호 79, 104, 132, 164, 190, 및 214; (x) 각각 서열번호 80, 105, 133, 165, 191, 및 215; (xi) 각각 서열번호 81, 106, 134, 166, 192, 및 216; (xii) 각각 서열번호 82, 107, 135, 167, 193, 및 217; (xiii) 각각 서열번호 77, 108, 136, 167, 194, 및 209; (xiv) 각각 서열번호 75, 109, 137, 168, 187, 및 218; (xv) 각각 서열번호 83, 99, 138, 158, 187, 및 210; (xvi) 각각 서열번호 84, 99, 139, 169, 195, 및 219; (xvii) 각각 서열번호 85, 99, 140, 170, 196, 및 220; (xviii) 각각 서열번호 86, 99, 141, 171, 191, 및 221; (xix) 각각 서열번호 87, 110, 142, 172, 197, 및 222; (xx) 각각 서열번호 88, 99, 143, 173, 191, 및 223; (xxi) 각각 서열번호 89, 111, 143, 173, 198, 및 221; (xxii) 각각 서열번호 90, 112, 144, 174, 199, 및 224; (xxiii) 각각 서열번호 91, 113, 145, 175, 200, 및 225; (xxiv) 각각 서열번호 90, 114, 146, 176, 201, 및 226; (xxv) 각각 서열번호 92, 115, 147, 177, 195, 및 227; (xxvi) 각각 서열번호 93, 116, 148, 178, 188, 및 209; (xxvii) 각각 서열번호 94, 117, 149, 179, 195, 및 228; (xxviii) 각각 서열번호 95, 118, 150, 180, 187, 및 229; (xxix) 각각 서열번호 95, 119, 151, 181, 187, 및 208; (xxx) 각각 서열번호 90, 120, 152, 182, 202, 및 230; (xxxi) 각각 서열번호 96, 118, 153, 183, 202, 및 230; (xxxii) 각각 서열번호 96, 121, 154, 181, 187, 및 210; (xxxiii) 각각 서열번호 90, 122, 155, 184, 203, 및 231; (xxxiv) 각각 서열번호 90, 122, 155, 184, 203, 및 231; (xxxv) 각각 서열번호 97, 123, 156, 185, 204, 및 232; 또는 (xxxvi) 각각 서열번호 98, 124, 157, 186, 205, 및 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다.

[0030] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 MTK-01, MTK-02, MTK-03, MTK-04, MTK-05, MTK-06, MTK-07, MTK-08, MTK-09, MTK-10, MTK-11, MTK-12, MTK-13, MTK-14, MTK-15, MTK-16, MTK-17, MTK-18, MTK-19, MTK-20, MTK-21, MTK-22, MTK-23, MTK-24, MTK-25, MTK-26, MTK-27, MTK-28, MTK-29, MTK-30, MTK-31, MTK-32, MTK-33, MTK-34, MTK-35, 또는 MTK-36 항체의 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HVR은 Kabat-정의 HVR, Chothia-정의 HVR, 또는 AbM-정의 HVR이다.

[0031] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 MTK-15.1, MTK-15.2, MTK-15.3, MTK-15.4, MTK-15.5, MTK-15.6, MTK-15.7, MTK-15.8, MTK-15.9, MTK-15.10, MTK-15.11, MTK-15.12, MTK-15.13, MTK-15.14, 및 MTK-15.15, MTK-16.1 및 MTK-16.2, MTK-29.1, MTK-29.2, MTK-29.3, MTK-29.4, MTK-29.5, MTK-29.6, MTK-29.7, MTK-29.8, MTK-29.9, MTK-29.10, MTK-29.11, MTK-29.12, MTK-29.13, MTK-29.14, MTK-29.15, MTK-29.16, MTK-29.17, MTK-29.18, MTK-29.19, MTK-29.20, 및 MTK-29.21, MTK-33.1, MTK-33.2, MTK-33.3, MTK-33.4, MTK-

33.5, MTK-33.6, MTK-33.7, MTK-33.8, MTK-33.9, MTK-33.10, MTK-33.11, MTK-33.12, MTK-33.13, MTK-33.14, MTK-33.15, MTK-33.16, MTK-33.17, MTK-33.18, MTK-33.19, MTK-33.20, MTK-33.21, MTK-33.22, MTK-33.23, 또는 MTK-33.24 항체의 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HVR은 Kabat-정의 HVR, Chothia-정의 HVR, 또는 AbM-정의 HVR이다.

[0032] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 및 39로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0033] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열번호 234-246, 255, 256, 259-379, 및 290-308로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0034] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 및 74로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0035] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열번호 247-254, 257, 258, 274-289, 및 309-328로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 및 39로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변영역은 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 및 74로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 234-246, 255, 256, 259-379, 및 290-308로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 247-254, 257, 258, 274-289, 및 309-328로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체이며, 여기서 항체는 각각 서열번호 5 및 40; 각각 서열번호 6 및 41; 각각 서열번호 7 및 42; 각각 서열번호 8 및 43; 각각 서열번호 9 및 44; 각각 서열번호 10 및 45; 각각 서열번호 11 및 46; 각각 서열번호 12 및 47; 각각 서열번호 13 및 48; 각각 서열번호 14 및 49; 각각 서열번호 15 및 50; 각각 서열번호 16 및 51; 각각 서열번호 17 및 52; 각각 서열번호 18 및 53; 각각 서열번호 19 및 54; 각각 서열번호 20 및 55; 각각 서열번호 21 및 56; 각각 서열번호 22 및 57; 각각 서열번호 23 및 58; 각각 서열번호 24 및 59; 각각 서열번호 25 및 60; 각각 서열번호 26 및 61; 각각 서열번호 27 및 62; 각각 서열번호 28 및 63; 각각 서열번호 29 및 64; 각각 서열번호 30 및 65; 각각 서열번호 31 및 66; 각각 서열번호 32 및 67; 각각 서열번호 33 및 68; 각각 서열번호 34 및 69; 각각 서열번호 35 및 70; 각각 서열번호 36 및 71; 각각 서열번호 37 및 72; 각각 서열번호 38 및 73; 및 각각 서열번호 39 및 74의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0039] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 MerTK에 대한 결합에 대해 본원의 실시형태 중 임의의 것의 항체 중 하나 이상의 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0040] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 본원의 실시형태 중 임의의 것의 항체와 본질적으로 동일한 에피토프 또는 MerTK 상의 중첩 에피토프에 결합한다.

[0041] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, MerTK 단백질은 포유동물 단백질 또는 인간 단백질이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, MerTK 단백질은 야생형 단백질이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, MerTK 단백질은 자연 발

생 변이체이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 인간 MerTK 및 사이노몰구스 원숭이 MerTK 및/또는 뮤린 MerTK에 결합한다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 인간 MerTK 및 뮤린 MerTK에 결합하거나, 인간 MerTK 및 사이노몰구스 MerTK에 결합하거나, 또는 인간 MerTK, 뮤린 MerTK 및 사이노몰구스 MerTK에 결합한다.

[0042] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 하나 이상의 리간드의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 억제하거나 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.58 nM 내지 25.9 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시킨다. %, 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.58 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 2.5 nM, 2.5 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 또는 10 nM 내지 25 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시킨다.

[0043] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 억제하거나 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.29 nM 내지 32 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.29 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 25 nM, 또는 25 nM 내지 32 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시킨다.

[0044] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시키고, MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시키고, MerTK에 대한 ProS의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 억제 또는 감소시키고, 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소시키거나 억제한다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.58 nM 내지 25.9 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시키고 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시키며, 항체는 0.29 nM 내지 32 nM의 IC50 값으로 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소시키거나 억제한다.

[0045] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시키고, MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시키지 않는다.

[0046] 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시키지 않고 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하지 않는다.

[0047] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.019 nM 내지 7.74 nM의 IC50 값으로 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시킨다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.019 nM 내지 0.25 nM, 0.25 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 2.5 nM, 2.5 nM 내지 5 nM, 또는 5 nM 내지 7.74 nM의 IC50 값으로 AKT의 Gas6-매개 인산화를 감소시킨다.

[0048] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 1.4 nM 내지 81 nM의 결합 친화도로 인간 MerTK에 결합한다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 1.6 nM 내지 107 nM의 결합 친화도로 인간 MerTK에 결합한다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 30 nM

내지 186 nM의 결합 친화도로 인간 MerTK에 결합한다.

- [0049] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소 또는 억제하는 것보다 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소 또는 억제하는 데 적어도 1.7배, 적어도 2.3배, 적어도 2.4배, 적어도 5배, 적어도 7.7배, 또는 적어도 8.5배 더 효과적이다.
- [0050] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 식세포에 의한 이페로사이토시스를 (예를 들어, 적어도 50%) 줄이거나 감소시킨다. 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 식세포에 의한 이페로사이토시스를 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 줄이거나 감소시킨다. 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.13 nM 내지 30 nM의 IC50 값으로 식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시킨다. 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.13 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 5 nM, 5 nM 내지 10 nM, 또는 10 nM 내지 30 nM의 IC50 값으로 식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 식세포는 대식세포이다. 일부 실시형태에서, 식세포는 종양-관련 대식세포이다. 일부 실시형태에서, 식세포는 수지상 세포이다.
- [0051] 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 M1-유사 대식세포 분극을 증가시키거나 유도한다. 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 전염증성 사이토카인의 생성, 발현 및/또는 분비를 증가시킨다. 특정 실시형태에서, 전염증성 사이토카인은 종양 괴사 인자(TNF), 인터페론(IFN) 또는 인터루킨-12(IL-12)이다. 특정 실시형태에서, 전염증성 사이토카인은 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 1(CXCL-1, KC), 단핵구 화학유인제 단백질-1(MCP1, CCL2), 대식세포 염증성 단백질-1-알파(MIP-1 α , CCL3), 대식세포 염증성 단백질-1-베타(MIP-1 β , CCL4), 또는 인터루킨-6(IL-6)이다. 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 시험관내에서 전염증성 사이토카인의 생성, 발현 및/또는 분비를 증가시킨다. 본원에 제공된 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 생체 내에서 전염증성 사이토카인의 생성, 발현 및/또는 분비를 증가시킨다.
- [0052] 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 단일클론 항체이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 항체는 인간 항체이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 항체는 인간화 항체이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 항체는 이중특이적 항체이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 항체는 다가 항체이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 항체는 키메라 항체이다.
- [0053] 한 양태에서, 본 개시내용은 MerTK 단백질에 결합하는 단리된 항-MerTK 항체에 관한 것으로, 여기서 항체는 본원에 제공된 항-MerTK 항체의 인간화 형태이다.
- [0054] 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG 부류이고, IgG1, IgG2 또는 IgG4 이소형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 396, 397, 398, 399, 400, 및 401로 구성된 군으로부터 선택된 Fc 아미노산 서열을 갖는 IgG1 이소형이다.
- [0055] 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, 항체는 전장 항체이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, 항체는 항체 단편이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, 항체는 인간 MerTK 또는 포유동물 MerTK 단백질 상의 에피토프에 결합하는 항체 단편이다. 본원의 실시형태 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 실시형태에서, 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다.
- [0056] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 선행 실시형태 중 임의의 것의 항-MerTK 항체를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 핵산에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 선행 실시형태 중 임의의 것의 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 선행 실시형태 중 임의의 것의 핵산 또는 선행 실시형태 중 임의의 것의 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (i) 선행 실시형태 중 임의의 것의 항-MerTK 항체의 VH를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 및 (ii) 항-MerTK 항체의 VL을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 단리된 숙주 세포에 관한 것이다.

- [0057] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-MerTK 항체가 생산되도록 선행 실시형태 중 임의의 것의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 인간 MerTK 항체에 결합하는 항체를 생산하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 방법은 세포에 의해 생산된 항-MerTK 항체를 회수하는 것을 추가로 포함한다.
- [0058] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 선행 실시형태 중 임의의 것의 항-MerTK 항체 및 억제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 억제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0059] 한 양태에서, 본 개시내용은 암에 걸린 개체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 선행 실시형태 중 임의의 것의 항-MerTK 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 결장암, 난소암, 간암, 또는 자궁내막암이다. 일부 실시형태에서, 암은 육종, 방광암, 유방암, 결장암, 자궁내막암, 신장암, 신암, 백혈병, 폐암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 갑상선암, 자궁암, 간암, 자궁경부암, 고환암, 편평세포암, 신경교종, 교모세포종, 선종 및 신경모세포종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 다형성 교모세포종, 방광 암종 및 식도 암종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 삼중-음성 유방 암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 원발성 종양일 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 임의의 상기 유형의 암으로부터 유래된 제2 부위의 전이성 종양일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는데 유용하며, 여기서 암은 MerTK를 발현한다. 일부 실시형태에서, 이페로사이토시스를 감소시키는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 투여는 개체에서 망막 병리를 유발하지 않는다. 일부 실시형태에서, 방법은 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 또는 항-PD 항체를 (예를 들어, 동시에 또는 순차적으로) 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0060] 한 양태에서, 본 개시내용은 선행 실시형태 중 임의의 것의 항-MerTK 항체와 상기 샘플을 접촉시키는 단계를 포함하는, 샘플에서 MerTK를 검출하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 샘플의 MerTK에 대한 항체의 결합을 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0061] 본원에 기재된 다양한 실시형태들의 특성 중 하나, 일부 또는 전부는 본 개시내용의 다른 실시형태를 형성하기 위해 조합될 수 있음을 이해해야 한다. 본 개시내용의 이들 및 다른 양태들은 당업자에게 명백해질 것이다. 본 개시내용의 이들 및 다른 양태들은 다음의 상세한 설명에 의해 추가로 설명된다.

도면의 간단한 설명

- [0062] 도 1은 2명의 인간 공여자로부터의 수지상 세포(DC) 및 대식세포 상의 인간 MerTK 발현의 FACS 분석을 보여주는 데이터를 제시한다.
- 도 2는 A375, THP-1, U937, SK-MEL-5, 및 CHO-huMerTK OE 세포를 포함하는 다양한 세포주에서 인간 MerTK 발현의 FACS 분석을 보여주는 데이터를 제시한다.
- 도 3은 건강한 인간 대상체로부터 획득되거나 인간 대상체로부터 획득된 난소, 간 또는 자궁내막 종양으로부터 획득된 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포에서의 인간 MerTK 발현의 FACS 분석을 나타내는 데이터를 제시한다.
- 도 4는 인간 대식세포에서 이페로사이토시스를 감소시키는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 효과를 나타내는 데이터를 제시한다.
- 도 5는 마우스 골수-유래 대식세포에서 이페로사이토시스를 감소시키는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 효과를 나타내는 데이터를 제시한다.
- 도 6은 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 SK-MEL-5 세포에 결합함을 나타내는 데이터를 제시한다.
- 도 7은 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 용량-의존적 방식으로 인간 MerTK에 결합하는 Gas6 리간드를 차단함을 나타내는 데이터를 제시한다.
- 도 8은 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 용량-의존적 방식으로 인간 MerTK에 결합하는 ProS 리간드를 차단함을 나타내는 데이터를 제시한다.
- 도 9는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 에피토프 비닝 결과를 나타내는 데이터를 제시한다.
- 도 10a 및 10b는 항-MerTK 항체 치료 단독 또는 항-PD-L1 항체 치료와 조합하여 생체내 종양 성장을 감소시켰음을 보여주는 데이터를 제시한다.
- 도 11a, 11b, 11c 및 11d는 본 개시내용의 항-MerTK 항체로 밤새 처리한 후 인간 대식세포에서 MCP1, MIP-1 α ,

MIP-1 β 및 TNF 수준의 변화를 나타내는 데이터를 제시한다.

도 12a 및 12b는 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 조합된 항-PDL1 항체가 투여된 마우스에서 감소된 종양 성장을 나타내는 데이터를 제시한다.

도 13은 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 조합된 항-PDL1 항체가 투여된 마우스에서 감소된 종양 성장을 나타내는 데이터를 제시한다.

도 14a, 14b, 14c 및 14d는 선형 스케일 y-축을 사용하여 플롯팅된, 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 조합된 항-PDL1 항체가 투여된 마우스에서 종양 성장물의 차이를 나타내는 데이터를 제시한다.

도 15a, 15b, 15c, 및 15d는 log2 스케일 y-축을 사용하여 플롯팅된, 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 조합된 항-PDL1 항체가 투여된 마우스에서 종양 성장물의 차이를 나타내는 데이터를 제시한다.

도 16은 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 조합된 항-PDL1 항체가 투여된 종양-보유 마우스의 생존 곡선을 나타내는 데이터를 제시한다.

도 17a, 17b, 17c, 17d 및 17e는 본 개시내용의 항-MerTK 항체 투여 후 마우스의 혈장 내 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 1(CXCL-1, KC), 단핵구 화학유인 단백질-1(MCP1, CCL2), 대식세포 염증 단백질-1-알파(MIP-1 α , CCL3), 대식세포 염증성 단백질-1-베타(MIP-1 β , CCL4) 및 인터루킨-6(IL-6)의 수준 변화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 18a, 18b, 18c 및 18d는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 투여된 사이노물구스 원숭이의 혈장 내 MCP1, MIP-1 β , 종양 괴사 인자(TNF), 및 인터페론(IFN)의 수준 변화를 나타내는 데이터를 제시한다.

도 19a 및 19b는 본 개시내용의 다양한 항-MerTK 항체로 처리된 세포에서 총 AKT(tAKT)에 대한 인광체-AKT(pAKT)의 비율의 변화를 나타내는 데이터를 제시한다.

도 20a, 20b, 20c, 20d 및 20e는 본 개시내용의 다양한 항-MerTK 항체와 조합된 항-PDL-1 항체가 투여된 동물에서 생체내 MC38 종양 마우스 모델에서 종양 부피의 변화를 나타내는 데이터를 제시한다.

도 21은 인간(hu), 뮤린(mu), 및 사이노물구스(cy) MerTK 단백질에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 결합 평형 해리 상수(K_D)를 나타내는 데이터를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 본 개시내용은 항-MerTK 항체(예를 들어, 단일클론 항체); 이러한 항체의 제조 및 사용 방법; 이러한 항체를 포함하는 약제학적 조성물; 이러한 항체를 암호화하는 핵산; 및 이러한 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.

[0064] 본원에 기재되거나 언급된 기술 및 절차는 일반적으로 잘 이해되고 있으며, 예를 들어 Sambrook 등 *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, 등 eds., (2003); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000)에 기재된 것들과 같은 널리 사용된 방법론들과 같은 종래의 방법론들을 사용하여 통상적으로 사용된다.

[0065] I. 정의

[0066] 용어 "MerTK" 또는 "MerTK 폴리펩타이드" 또는 "MerTK 단백질"은 본원에서 달리 명시되지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노물구스 원숭이(cynos)) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물원으로부터의 임의의 천연 MerTK를 지칭한다. MerTK는 c-mer, MER, 원발암유전자 c-Mer, 수용체 티로신 키나제 MerTK, 티로신-단백질 키나제 Mer, STK 키나제, RP38 및 MGC133349라고도 한다. 일부 실시형태에서, 이 용어는 야생형 서열 및 천연 발생 변이체 서열, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체 둘 다를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용어는 "전장", 처리되지 않은 MerTK 뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 생성되는 임의의 형태의 MerTK를 포함한다. 일부 실시형태에서, MerTK는 인간 MerTK이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 MerTK"는 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0067] 용어 "항-MerTK 항체", "MerTK에 결합하는 항체" 및 "MerTK에 특이적으로 결합하는 항체"는 항체가 MerTK를 표적화하는 진단 및/또는 치료제로 유용하도록 충분한 친화도로 MerTK에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 한 실

시형태에서, 관련되지 않은 비-MerTK 폴리펩타이드에 대한 항-MerTK 항체의 결합 정도는, 예를 들어 방사성면역검정(RIA)에 의해 측정된 MerTK에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시형태에서, MerTK에 결합하는 항체는 1 μ M 미만, 100 nM 미만, 10 nM 미만, 1 nM 미만, 0.1 nM 미만, 0.01 nM 미만, 또는 0.001 nM 미만(예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들어 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(KD)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 상이한 종으로부터의 MerTK 사이에 보존된 MerTK의 에피토프에 결합한다.

[0068] 표적 분자에 대한 항체의 결합과 관련하여, 용어 "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합한다" 또는 특정 폴리펩타이드 또는 특정 폴리펩타이드 표적 상의 에피토프에 대해 "특이적이다"는 비특이적 상호작용에서 측정가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은 예를 들어 대조군 분자의 결합과 비교하여 분자의 결합을 결정함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적, 예를 들어 과량의 표지되지 않은 표적과 유사한 대조군 분자와의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우, 표지된 표적과 프로브의 결합이 과잉의 표지되지 않은 표적에 의해 경쟁적으로 억제되면 특이적 결합이 표시된다. 용어 "특이적 결합" 또는 "에 특이적으로 결합한다" 또는 본원에 사용되는 특정 폴리펩타이드 또는 특정 폴리펩타이드 표적 상의 에피토프에 대해 사용되는 "특이적이다"는 예를 들어 약 10^{-4} M 이하, 10^{-5} M 이하, 10^{-6} M 이하, 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-11} M 이하, 10^{-12} M 이하 중 대략 임의의 하나의 표적에 대한 KD 또는 10^{-4} M 내지 10^{-6} M 또는 10^{-6} M 내지 10^{-10} M 또는 10^{-7} M 내지 10^{-9} M 범위의 KD를 갖는 분자에 의해 나타낼 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 친화도 및 KD 값은 반비례한다. 항원에 대한 높은 친화도는 낮은 KD 값으로 측정된다. 한 실시형태에서, 용어 "특이적 결합"은 분자가 임의의 다른 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 에피토프에 실질적으로 결합하지 않으면서 특정 폴리펩타이드 또는 특정 폴리펩타이드 상의 에피토프에 결합하는 결합을 지칭한다.

[0069] 용어 "면역글로불린"(Ig)은 본원에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 단일클론 항체, 다중클론 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 것을 포함하는 다중특이성 항체(예를 들어, 이중특이성 항체) 및 원하는 생물학적 활성을 나타내는 항원-결합 항체 단편들을 포괄한다.

[0070] "천연 항체"는 일반적으로 2개의 동일한 경쇄("L") 및 2개의 동일한 중쇄("H")로 구성된 약 150,000달톤의 이중사량체 당단백질이다. 각 경쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 중쇄에 연결되어 있는 반면, 이황화 결합의 수는 다양한 면역글로불린 이소형의 중쇄에 따라 다르다. 각각의 중쇄 및 경쇄에는 규칙적으로 간격을 둔 채 내 이황화 브릿지가 있다. 각 중쇄의 한쪽 끝에는 가변 도메인(V_H)이 있고 그 뒤에 다수의 불변 도메인이 있다. 각 경쇄는 한쪽 끝에 가변 도메인(V_L)이 있고 다른 쪽 끝에 불변 도메인이 있으며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제 1 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 여겨진다.

[0071] 상이한 부류의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예를 들어 *Basic and Clinical Immunology*, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6을 참조한다.

[0072] 임의의 척추동물 종으로부터의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파("κ") 및 람다("λ")라고 하는 2개의 명확하게 구별되는 유형 중 하나로 지정될 수 있다. 중쇄(CH)의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 다른 부류 또는 이소형으로 지정될 수 있다. 면역글로불린에는 각각 알파("α"), 델타("δ"), 엡실론("ε"), 감마("γ"), 및 뮤("μ")로 지칭된 중쇄를 갖는 5가지 부류: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있다. γ 및 α 부류는 CH 서열 및 기능의 상대적으로 작은 차이를 기준으로 하위부류(이소형)로 추가로 나뉘며, 예를 들어 인간은 하기 하위부류: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2를 발현한다. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있으며, 일반적으로 예를 들어 Abbas 등, *Cellular and Molecular Immunology*, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000)에 기재되어 있다.

[0073] 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 같은 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 " V_H " 및 " V_L "로 지정될 수 있다. 이러한 도메인은 일반적으로 (동일한 부류의 다른 항체에 비해) 항체의 가장 가변적인 부분이며, 항원 결합 부위를 포함한다.

[0074] 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 세그먼트가 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 같은 항체 사이에서 서열이 광범

위하게 상이하다는 사실을 지칭한다. 가변 도메인은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나, 가변성은 가변 도메인의 전체 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두에서 초가변 영역(HVR)이라고 하는 3개의 세그먼트에 집중되어 있다. 가변 도메인의 고도로 보존된 부분을 프레임워크 영역(FR)이라고 한다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 4개의 FR 영역으로 구성되며, 주로 베타-시트 구성을 채택하고, 3개의 HVR에 의해 연결되어, 루프 연결을 형성하고 일부 경우에는 베타-시트 구조의 일부를 형성한다. 각 사슬의 HVR은 FR 영역에 의해 밀접하게 함께 유지되고 다른 사슬의 HVR과 함께 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다(Kabat 등, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991) 참조). 불변 도메인은 항원에 대한 항체의 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 항체-의존성 세포독성에 항체의 참여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체, 예컨대 본 개시내용의 단일클론 항-MerTK 항체를 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 자연적으로 발생하는 돌연변이 및/또는 소량으로 존재할 수 있는 번역 후 변형(예를 들어, 이성질체화, 아미드화 등)의 경우를 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 단일 항원 부위에 대해 지시되는 매우 특이적이다. 전형적으로, 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 다중클론 항체 제제와 대조적으로, 각각의 단일클론 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 단일클론항체는 그들의 특이성 외에도 다른 면역글로불린에 오염되지 않고 하이브리도마 배양에 의해 합성된다는 점에서 유리하다. 수식어 "단일클론"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 수득되는 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 단일클론 항체는 하기 방법 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술들, DNA(들), 바이러스-유사 입자, 폴리펩타이드(들) 및/또는 세포(들) 중 하나 이상이 있는 래트, 마우스, 토끼, 기니피그, 햄스터 및/또는 닭을 포함하지만 이에 제한되지 않는 동물의 면역화 방법, 하이브리도마 방법, B-세포 클로닝 방법, 재조합 DNA 방법, 및 인간 면역글로불린 유전자좌의 일부 또는 전부 또는 인간 면역글로불린 서열을 암호화하는 유전자를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하기 위한 기술로 제조될 수 있다.

[0076] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 또는 "전체 항체"는 항체 단편과 반대로, 실질적으로 온전한 형태인 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 같은 항체를 지칭하기 위해 상호교환가능하게 사용된다. 구체적으로, 전체 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 것을 포함한다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 어떤 경우에는 온전한 항체가 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다.

[0077] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체(미국 특허 5641870호, 실시예 2; Zapata 등, *Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995) 참조); 단일 사슬 항체 분자 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0078] 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 같은 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편 및 쉽게 결정화하는 능력을 반영하는 명칭인 잔류 "Fc" 단편이라고 하는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생성한다. Fab 단편은 중쇄(V_H)의 가변 영역 도메인과 함께 전체 경쇄 및 하나의 중쇄(C_H1)의 제1 불변 도메인으로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 1가이며, 즉, 단일 항원-결합 부위가 있다. 항체의 펩신 처리는 상이한 항원-결합 활성을 갖고 여전히 항원을 가교할 수 있는 2개의 이황화 결합 Fab 단편에 대략 상응하는 단일의 큰 F(ab')₂ 단편을 생성한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 C_H1 도메인의 카르복시 말단에 몇 개의 추가 잔기를 갖는다는 점에서 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올 기를 보유하는 Fab'에 대한 본원의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 원래 그들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로 생산되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 알려져 있다.

[0079] Fc 단편은 이황화물에 의해 함께 고정된 두 중쇄의 카르복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 이펙터 기능은 특정 유형의 세포에서 발견되는 Fc 수용체(FcR)에 의해 인식되는 영역인 Fc 영역의 서열에 의해 결정된다.

[0080] 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 같은 항체의 "기능적 단편"은 일반적으로 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 또는 변형된 FcR 결합 능력을 보유하거나 갖는 항체의 Fc 영역을 포함하는, 온전한 항체의 부분을 포함한다. 항체 단편의 예는 선형 항체, 단일 사슬 항체 분자 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

다.

[0081] 용어 "디아바디"는 V_H 및 V_L 도메인 사이에 짧은 링커(약 5 내지 10개) 잔기를 갖는 sFv 단편(이전 단락 참조)을 작제함으로써 제조된 소형 항체 단편을 지칭하며, 가변 도메인의 사슬간 쌍이 아닌 사슬내 쌍이 달성되어 2가 단편, 즉 2개의 항원-결합 부위를 갖는 단편이 생성된다. 이중특이성 디아바디는 2개의 항체의 V_H 및 V_L 도메인이 상이한 폴리펩타이드 사슬에 존재하는 2개의 "교차" sFv 단편의 이중이량체이다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같이, "키메라 항체"는 항체(면역글로불린), 예를 들어 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종에서 유래하거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 이에 대해 상동인 반면, 나머지 사슬(들)은 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 또 다른 종에서 유래하거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열, 뿐만 아니라 그러한 항체의 단편과 동일하거나 이에 상동성인, 본 개시내용의 키메라 항-MerTK 항체를 지칭한다. 본원에서 관심 키메라 항체는 PRIMATIZED[®] 항체를 포함하며, 여기서 항체의 항원-결합 영역은 예를 들어 마카크 원숭이를 관심 항원으로 면역화함으로써 생성된 항체로부터 유래된다. 본원에 사용된 바와 같이, "인간화 항체"는 "키메라 항체"의 하위집합으로 사용된다.

[0083] 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 인간화 형태와 같은 비인간(예를 들어, 무린) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체이다. 특정 실시형태에서, 인간화 항체는 HVR(예를 들어, CDR)의 전부 또는 실질적으로 모두가 비-인간 항체의 HVR에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR이 인간 항체의 FR에 상응하는 적어도 하나, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이다. 인간화 항체는 선택적으로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체의 "인간화 형태", 예를 들어, 비인간 항체는 인간화를 거친 항체를 지칭한다.

[0084] "인간 항체"는 항체, 예컨대 인간에 의해 생산되고/되거나 본원에 개시된 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 기술 중 임의의 기술을 사용하여 제조된, 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 구체적으로 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리 및 효모-디스플레이 라이브러리를 포함하는, 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 인간 항체는 항원 공격에 대한 반응으로 이러한 항체를 생산하도록 변형되었지만 내인성 유전자좌가 비활성화된 형질전환 동물, 예를 들어 면역화된 이중체 및 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 형질전환 동물에 항원을 투여하여 제조될 수 있다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "초가변 영역", "HVR" 또는 "HV"는 서열이 초가변성이고/이거나, 구조적으로 정의된 루프를 형성하는, 항체-가변 도메인의 영역, 예컨대 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 영역을 지칭한다. 일반적으로 항체는 6개의 HVR: V_H 에 3개(H1, H2, H3), V_L 에 3개(L1, L2, L3)을 포함한다. 천연 항체에서, H3 및 L3은 6개의 HVR 중 가장 다양성을 나타내며, 특히 H3은 항체에 미세한 특이성을 부여하는 독특한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 중쇄만으로 구성된 자연 발생 낙타과 항체는 경쇄가 없어도 기능적이고 안정적이다.

[0086] 다수의 HVR 설명이 사용 중이며, 여기에 포함된다. 일부 실시형태에서, HVR은 서열 가변성에 기초한 Kabat 상보성-결정 영역(CDR)일 수 있고, 가장 일반적으로 사용된다(Kabat 등, 상기 참조). 일부 실시형태에서, HVR은 Chothia CDR일 수 있다. Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 나타낸다(Chothia 및 Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). 일부 실시형태에서, HVR은 AbM HVR일 수 있다. AbM HVR은 Kabat CDR과 Chothia 구조 루프 간의 절충안을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체-모델링 소프트웨어에서 사용된다. 일부 실시형태에서, HVR은 "접촉" HVR일 수 있다. "접촉" HVR은 사용 가능한 복잡한 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 이러한 HVR 각각의 잔기들은 이하에 나와 있다.

루프	Kabat	AbM	Chothia	접촉
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat 넘버링)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 넘버링)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0087]

- [0088] HVR은 VL에서 24-36 또는 24-34(L1), 46-56 또는 50-56(L2), 및 89-97 또는 89-96(L3), 및 VH에서 26-35(H1), 50-65 또는 49-65(바람직한 실시형태)(H2), 및 93-102, 94-102 또는 95-102(H3)와 같은, "확장된 HVR"을 포함할 수 있다. 가변-도메인 잔기는 이러한 확장된-HVR 정의 각각에 대해 상기 Kabat 등에 따라 넘버링된다.
- [0089] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에 정의된 HVR 잔기 이외의 가변-도메인 잔기이다.
- [0090] 본원에 사용된 "수용체 인간 프레임워크"는 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유래된 V_L 또는 V_H 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크 "로부터 유래된" 수용체 인간 프레임워크는 그의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 기존의 아미노산 서열 변화를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 기존 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 기존 아미노산 변화가 VH에 존재하는 경우, 바람직하게는 이러한 변화는 위치 71H, 73H 및 78H 중 3개, 2개 또는 하나에서만 발생하고; 예를 들어, 해당 위치의 아미노산 잔기는 71A, 73T 및/또는 78A일 수 있다. 한 실시형태에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 V_L 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 컨센서스 프레임워크 서열과 서열이 동일하다.
- [0091] "인간 컨센서스 프레임워크"는 인간 면역글로불린 V_L 또는 V_H 프레임워크 서열의 선택에서 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 V_L 또는 V_H 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위군으로부터 이루어진다. 일반적으로, 서열의 하위군은 Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)에서와 같은 하위군이다. 예는 V_L 의 경우를 포함하며, 하위군은 위의 Kabat 등에서와 같이 하위군 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV일 수 있다. 추가로, V_H 의 경우, 하위군은 위의 Kabat 등에서와 같이 하위군 I, 하위군 II 또는 하위군 III일 수 있다.
- [0092] 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 예를 들어, 특정 위치에서의 "아미노산 변형"은 특정 잔기의 치환 또는 결실, 또는 특정 잔기에 인접한 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삽입을 지칭한다. 특정 잔기에 "인접한" 삽입은 1 내지 2개의 잔기 내에 삽입을 의미한다. 삽입은 지정된 잔기에 대한 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 본원에서 바람직한 아미노산 변형은 치환이다.
- [0093] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 항원-결합 부위를 포함하는 최소 항체 단편이다. 이 단편은 단단한 비공유 결합에서 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 구성된다. 이 두 도메인의 접힘으로부터 항원 결합을 위한 아미노산 잔기에 기여하고 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 6개의 초가변 루프(각각 H 및 L 쇠에서 3개의 루프)가 나온다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 대해 특이적인 3개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)조차도 전체 결합 부위보다 낮은 친화도이지만 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.
- [0094] "sFv" 또는 "scFv"로도 약칭되는 "단일쇄 Fv"는 단일 폴리펩타이드 쇠에 연결된 VH 및 VL 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩타이드는 V_H 도메인과 V_L 도메인 사이에 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함하고, 이는 sFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성할 수 있게 한다.
- [0095] 항체 "이펙터 기능"은 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 지칭하며, 항체 이소형에 따라 다양하다.
- [0096] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 천연-서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는 데 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 다양할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 위치 Cys226 또는 Pro230의 아미노산 잔기에서 그의 카르복실 말단까지 신장되도록 정의된다. Fc 영역의 C-말단 리신(EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은 예를 들어, 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있거나 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체에 사용하기에 적합한 천연 서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다.
- [0097] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 동종형); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 그의 자연 발생 변이체를 포함한다.

- [0098] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 천연 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 치환, 예를 들어 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역에서 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 바람직하게는 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 적어도 80% 상동성, 및 가장 바람직하게는 그와 적어도 90% 상동성, 보다 바람직하게는 적어도 95% 상동성을 가질 것이다.
- [0099] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기술한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 더욱이, 바람직한 FcR은 IgG 항체(감마 수용체)에 결합하고 대립형질 변이체 및 이들 수용체의 대안적으로 스플라이싱된 형태를 포함하는 Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII 하위부류의 수용체를 포함하며, Fc γ RII 수용체는 Fc γ RIIA("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB("억제 수용체")를 포함하며, 이들은 주로 세포질 도메인에서 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ RIIA는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프("ITAM")를 함유한다. 억제 수용체 Fc γ RIIB는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프("ITIM")를 함유한다. 미래에 확인될 것을 포함하는 다른 FcR은 본원에서 용어 "FcR"에 포함된다. FcR은 또한 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다.
- [0100] 본원에 사용된 바와 같이, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 항체 서열에 대한 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후, 서열 동일성의 일부로서 보존적 치환을 고려하지 않은 특정 펩타이드 또는 폴리펩타이드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율을 지칭한다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGNTM(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술 범위 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 당업계에 공지된 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기 위한 적당한 매개변수를 결정할 수 있다.
- [0101] 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 대해 경쟁하는 항체의 맥락에서 사용될 때 용어 "경쟁"은 시험되는 항체가 공통 항원(예를 들어, MerTK 또는 이의 단편)에 대한 참조 분자(예를 들어, 리간드 또는 참조 항체)의 특이적 결합을 방지 또는 억제(예를 들어, 감소)하는 분석에 의해 측정된 바와 같은 항체 사이의 경쟁을 의미한다. 항체가 또 다른 항체와 경쟁하는지 여부를 결정하기 위해 다양한 유형의 경쟁적 결합 분석: 예를 들어, 고체상 직접 또는 간접 방사성면역분석(RIA), 고체상 직접 또는 간접 효소 면역분석(EIA), 샌드위치 경쟁 분석(예를 들어, Stahl et al., 1983, Methods in Enzymology 9:242-253 참조); 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어, Kirkland et al., 1986, J. Immunol. 137:3614-3619 참조) 고체상 직접 표지된 분석, 고체상 직접 표지된 샌드위치 분석(예를 들어, Harlow and Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press); 1-125 표지를 사용하는 고체상 직접 표지 RIA(예를 들어, Morel et al., 1988, Molec. Immunol. 25:7-15 참조); 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어, Cheung et al., 1990, Virology 176:546-552 참조); 및 직접 표지된 RIA(Moldenhauer et al., 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82)가 사용될 수 있다. 전형적으로, 이러한 분석은 고체 표면에 결합된 정제된 항원 또는 표지되지 않은 시험 항체 및 표지된 참조 항체 중 하나를 보유하는 세포의 사용을 포함한다. 경쟁적 억제는 시험 항체의 존재 하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정된다. 일반적으로 검사 항체가 과량으로 존재한다. 경쟁 검정에 의해 확인된 항체(경쟁 항체)에는 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및 입체 장애가 발생하도록 참조 항체에 의해 결합된 에피토프에 충분히 근접한 인접 에피토프에 결합하는 항체가 포함된다. 일반적으로 경쟁 항체가 과량으로 존재할 때 공통 항원에 대한 참조 항체의 특이적 결합을 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97.5%, 및/또는 거의 100% 억제(예를 들어, 감소)할 것이다.
- [0102] 본원에 사용된 바와 같이, MerTK 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이의 "상호작용"은 단백질-단백질 상호작용, 물리적 상호작용, 화학적 상호작용, 결합, 공유 결합, 및 이온 결합을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체는 항체가 2개의 폴리펩타이드 사이의 상호작용을 파괴, 감소 또는 완전히 제거할 때 2개의 폴리펩타이드 사이의 "상호작용을 억제"한다. 본 개시내용의 항체, 그의 항체는 그의 항체가 2개의 폴리펩타이드 중 하나에 결합할 때 2개의 폴리펩타이드 사이의 "상호작용을 억제"한다. 일부 실시형태에서, 상호작용은 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97.5%, 및/또는 거의 100% 중 적어도 임의의 정도로 억제될 수 있다.

- [0103] 용어 "에피토프"는 항체에 의해 결합될 수 있는 임의의 결정인자를 포함한다. 에피토프는 항원을 표적으로 하는 항체에 의해 결합되는 항원의 영역이며, 항원이 폴리펩타이드인 경우 항체와 직접 접촉하는 특정 아미노산을 포함한다. 대부분의 경우 에피토프는 폴리펩타이드에 존재하지만 어떤 경우에는 핵산과 같은 다른 종류의 분자에 존재할 수 있다. 에피토프 결정인자는 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 실포닐기와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그룹을 포함할 수 있으며, 특정 3차원 구조적 특성 및/또는 특정 전하 특성을 가질 수 있다. 일반적으로, 특정 표적 항원에 특이적인 항체는 폴리펩타이드 및/또는 거대분자의 복합 혼합물에서 표적 항원 상의 에피토프를 우선적으로 인식할 것이다.
- [0104] 본 개시내용의 단리된 항-MerTK 항체와 같은 "단리된" 항체는 그의 생산 환경의 성분으로부터 (예를 들어, 자연적으로 또는 재조합적으로) 확인, 분리 및/또는 회수된 것이다. 바람직하게는, 단리된 항체는 그의 생산 환경으로부터의 다른 모든 오염 성분과 회합이 없다. 재조합 형질감염 세포에서 생성된 것과 같은 생산 환경의 오염 성분은 전형적으로 항체의 연구, 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 상기 항체는 (1) 로우리 방법(Lowry method)에 의해 측정된 95중량%를 초과하는 항체, 가장 바람직하게는 99중량% 이상으로, (2) 스피닝 컵 시퀀서(spining cup sequenator)의 사용에 의한 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 잔기를 수득하는데 충분한 정도로, (3) 꼬마지에블루(Coomassie blue), 또는 바람직하게는 은 염색을 사용한 환원 또는 비환원 조건하에서 SDS-PAGE에 의해 동질성으로 정제될 것이다. 단리된 항체에는, 항체의 천연 환경 중의 하나 이상의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합체 T-세포 내 동일 반응계의 항체가 포함된다. 그러나, 통상적으로 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.
- [0105] 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 같은 항체를 암호화하는 "단리된" 핵산 분자는 그것이 생산된 환경에서 통상적으로 결합되는 적어도 하나의 오염 핵산 분자로부터 확인 및 분리되는 핵산 분자이다. 바람직하게는, 단리된 핵산은 생산 환경과 관련된 모든 성분들과 관련이 없다. 본원에서 폴리펩타이드 및 항체를 암호화하는 단리된 핵산 분자는 자연에서 발견되는 형태 또는 환경 이외의 형태로 되어 있다. 따라서, 단리된 핵산 분자는 세포에 자연적으로 존재하는 본원의 폴리펩타이드 및 항체를 암호화하는 핵산과 구별된다.
- [0106] 본원에 사용된 용어 "벡터"는 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 벡터의 한 유형은 추가 DNA 세그먼트가 결합될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA를 나타내는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 파지 벡터이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 추가 DNA 세그먼트는 바이러스 게놈에 결합될 수 있다. 특정 벡터는 이들이 도입된 숙주 세포에서 자율 복제할 수 있다(예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포 내로 도입시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이로써 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 벡터는 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터" 또는 간단히 "발현 벡터"로 지칭된다. 일반적으로 재조합 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다. 본 명세서에서 "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 플라스미드가 가장 일반적으로 사용되는 벡터 형태이다.
- [0107] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 중합체라제에 의해 또는 합성 반응에 의해 중합체에 혼입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다.
- [0108] "숙주 세포"는 폴리뉴클레오타이드 삽입체의 혼입을 위한 벡터(들)에 대한 수용자일 수 있거나 수용자였던 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하며, 자손은 자연적, 유발적 또는 고의적 돌연변이로 인해 (형태 또는 게놈 DNA 보체에서) 원래의 모세포와 반드시 완전히 동일하지 않을 수 있다. 숙주 세포는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드(들)로 생체내 형질감염된 세포를 포함한다.
- [0109] 본원에 사용된 "담체"는 사용되는 투여량 및 농도에서 세포 또는 포유동물에 노출되는 세포 또는 포유동물에 무독성인 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "치료"는 임상 병리학 과정 동안 치료되는 개체의 자연적 과정을 변경하도록 설계된 임상 개입을 지칭한다. 치료의 바람직한 효과에는 진행 속도 감소, 병리학적 상태의 개선 또는 완화, 특정 질환, 장애 또는 병태의 완화 또는 개선된 예후가 포함된다. 예를 들어 특정 질환, 장애 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상이 완화되거나 제거되는 경우 개체는 성공적으로 "치료"된다.

- [0111] "유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 기간 동안 적어도 효과적인 양을 지칭한다. 유효량은 1회 이상의 투여로 제공될 수 있다. 유효량은 또한 치료의 임의의 독성 또는 유해한 효과가 치료학적으로 유의한 효과보다 더 큰 양이다. 치료적 사용을 위해, 유의하거나 원하는 결과에는 질환으로 인한 하나 이상의 증상 감소, 질환으로 고통받는 사람들의 삶의 질 향상, 질환 치료에 필요한 다른 의약의 용량 감소, 표적화, 질환 진행 지연 및/또는 생존 연장을 통한 것과 같은 또 다른 의약의 효과 향상과 같은 임상 결과가 포함된다. 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량은 직접적으로 또는 간접적으로 치료적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 달성되거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있으며, 하나 이상의 다른 제제와 함께 원하는 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우 효과적인 양으로 제공되는 것으로 고려될 수 있다.
- [0112] 치료 목적을 위한 "개체"는 인간, 가축 및 농장 동물, 동물원, 스포츠 또는 애완 동물, 예컨대, 개, 말, 토끼, 소, 돼지, 햄스터, 저빌, 마우스, 흰 족제비, 래트, 고양이 등을 비롯한 포유동물로 분류되는 모든 동물을 의미한다. 일부 실시형태에서, 개체는 인간이다.
- [0113] 본원에 사용된 바와 같이, 다른 화합물 또는 조성물과 "함께" 투여는 동시 투여 및/또는 상이한 시간에 투여를 포함한다. 함께 투여는 또한 상이한 투여 빈도 또는 간격을 포함하고, 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하는 것을 포함하는, 복합제제로서의 투여 또는 별개의 조성물로서의 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 함께 투여는 동일한 치료 요법의 일부로서의 투여이다.
- [0114] 본원에 사용된 용어 "약"은 이 기술 분야의 숙련자에게 용이하게 공지된 각각의 값에 대한 통상적인 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 값 또는 매개변수 "약"에 대한 언급은 그 값 또는 매개변수 그 자체에 관한 실시형태를 포함(및 설명)한다.
- [0115] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 문맥이 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수 참조를 포함한다. 예를 들어, "항체"에 대한 언급은 물 양과 같은 하나 내지 많은 항체에 대한 언급이며, 당업자에게 공지된 등가물을 포함한다.
- [0116] 본원에 기재된 본 개시내용의 양태 및 실시형태는 양태 및 실시형태를 "포함하는", "구성되는" 및 "본질적으로 구성된다"를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0117] **I. 항-MerTK 항체**
- [0118] 항-MerTK 항체가 본원에 제공된다. 본원에 제공된 항체는 예를 들어 MerTK 관련 장애의 진단 또는 치료에 유용하다.
- [0119] 한 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 MerTK 단백질 또는 폴리펩타이드 내의 에피토프에 결합하는 단리된 (예를 들어, 단일클론) 항체를 제공한다. 본 개시내용의 MerTK 단백질 또는 폴리펩타이드는 포유동물 MerTK 단백질 또는 폴리펩타이드, 인간 MerTK 단백질 또는 폴리펩타이드, 마우스(뮤린) MerTK 단백질 또는 폴리펩타이드, 및 사이노몰구스 MerTK 단백질 또는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 개시내용의 MerTK 단백질 및 폴리펩타이드는 MerTK의 자연 발생 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 MerTK 단백질 및 폴리펩타이드는 막 결합된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 MerTK 단백질 및 폴리펩타이드는 MerTK의 가용성 세포외 도메인이다.
- [0120] 일부 실시형태에서, MerTK는 세포에서 발현된다. 일부 실시형태에서, MerTK는 대식세포 및 수지상 세포를 비제한적으로 포함하는 식세포에서 발현된다. 일부 실시형태에서, MerTK는 단핵구, 자연 살해 세포, 자연 살해 T 세포, 미세아교세포, 내피 세포, 거핵구 및 혈소판에서 발현된다. 일부 실시형태에서, 높은 수준의 MerTK 발현은 또한 난소, 전립선, 고환, 폐, 망막 및 신장에서 발견된다. 또한, MerTK는 수많은 암에서 이소성 또는 과발현을 나타낸다(Linger 등, 2008, Adv Cancer Res, 100:35-83).
- [0121] **항체 활성**
- [0122] 일부 실시형태에서, 인간 MerTK에는 결합하지만 사이노몰구스 MerTK에는 결합하지 않는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 인간 MerTK에는 결합하지만 뮤린 MerTK에는 결합하지 않는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 인간 MerTK에는 결합하지만 사이노몰구스 MerTK에는 결합하지 않고 뮤린 MerTK에는 결합하지 않는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 인간 MerTK에 결합하고 사이노몰구스 MerTK에 결합하지만 뮤린

MerTK에는 결합하지 않는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 인간 MerTK에 결합하고 무린 MerTK에 결합하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 인간 MerTK에 결합하고 무린 MerTK에 결합하지만 사이노몰구스 MerTK에는 결합하지 않는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 인간 MerTK, 사이노몰구스 MerTK, 및 무린 MerTK에 결합하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 인간, 사이노몰구스 및 무린 MerTK에 결합하는 항-MerTK 항체는 질환(예를 들어, 암)의 포유동물 동물 모델에서 생체내 연구 및 비인간 영장류에서의 연구를 수행하는 데 유리하다.

[0123] **MerTK 결합 파트너**

[0124] 본 개시내용의 MerTK 단백질은 제한 없이 단백질 S(ProS 또는 ProS1), 성장 정지 특이적 유전자 6(Gas6), Tubbby, Tubbby-유사 단백질 1(TULP-1) 및 갈렉틴-3을 포함하는 하나 이상의 리간드 또는 결합 파트너와 상호작용(예를 들어, 반응)한다. 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK와 그의 다양한 리간드 및 결합 파트너 중 하나 이상과의 상호작용에 영향을 미칠 수 있다.

[0125] MerTK에 대한 ProS 결합 및 Gas6 결합 모두를 차단하거나, MerTK에 대한 ProS 결합만 차단하거나, 또는 MerTK에 대한 ProS 또는 Gas6 결합의 결합을 차단하지 않는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 확인되었다. ProS 단독 차단 항-MerTK 항체는(하기 실시예에 나타난 바와 같이) ProS/Gas6 이중 차단 항-MerTK 항체와 결합되지 않았으며, 이는 본원에서 확인된 이러한 두 부류의 항-MerTK 항체에 대한 이중점 에피토프를 시사한다.

[0126] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK와 하나 이상의 MerTK 리간드 사이의 결합을 억제(즉, 차단)하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시키지만 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시키지는 않는다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 Gas6에 대한 결합을 억제하거나 감소시키지만 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시키지는 않는다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시키고, MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하거나 감소시키지 않고, MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하거나 감소시키지도 않는다.

[0127] MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합의 억제 또는 차단 또는 MerTK에 대한 ProS 리간드 결합의 억제 또는 차단에 대한 IC50 값은 하기 실시예에서 본원에 기재된 것과 같은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다(예를 들어, 실시예 13). 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 시험관내에서 MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합을 억제하거나 감소시키거나 MerTK에 대한 ProS 리간드 결합을 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.29 nM 내지 32 nM 범위의 IC50 값으로 인간 MerTK에 결합하는 Gas6 리간드를 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.29 nM 내지 1.0 nM 범위, 1.0 nM 내지 5 nM 범위, 5 nM 내지 10 nM 범위, 10 nM 내지 25 nM 범위, 또는 25 nM 내지 32 nM 범위의 IC50 값으로 인간 MerTK에 결합하는 Gas6 리간드를 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.58 nM 내지 25.9 nM 범위의 IC50 값으로 인간 MerTK에 대한 ProS 리간드 결합을 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.58 nM 내지 1 nM 범위, 1 nM 내지 2.5 nM 범위, 2.5 nM 내지 5 nM 범위, 5 nM 내지 10 nM 범위, 10 nM 내지 25 nM 범위의 IC50 값으로 인간 MerTK에 대한 ProS 리간드 결합을 억제하거나 감소시킨다.

[0128] MerTK에 대한 ProS 및 Gas6의 결합을 감소 또는 억제하는 항체의 상대적인 효능은 이러한 IC50 값을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, MerTK에 대한 ProS의 결합을 억제하는 IC50 값보다 1.7배 더 큰 IC50 값에서 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 억제하는 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소 또는 억제하는 것보다 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소 또는 억제하는데 1.7배 더욱 효과적이다. 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 감소 또는 억제하는 것보다 MerTK에 대한 ProS의 결합을 감소 또는 억제하는데 적어도 1.7배, 적어도 2.3배, 적어도 2.4배, 적어도 5배, 적어도 7.7배, 또는 적어도 8.5배 더 효과적이다.

[0129] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 부재 하에 MerTK에 결합하는 Gas6 리간드와 비교하여 MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 부재 하에 MerTK에 결합하는 ProS 리간드와 비교하여 MerTK에 대한 ProS 리간드 결합을 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도

40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 억제하거나 감소시킨다. MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합 또는 MerTK에 대한 ProS 리간드 결합의 억제 또는 감소율은 실시예 13에 기술된 것과 같이 당업자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 IC50 값을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0130] MerTK에 결합하고 MerTK와 하나 이상의 MerTK 리간드 또는 결합 파트너 사이의 상호작용을 차단하거나 감소시키는 항-MerTK 항체에 대한 스크리닝 방법이 본원에 추가로 제공된다.

[0131] *pAKT*

[0132] AKT 활성화는 MerTK, Ax1, 또는 Tyro-3 수용체에 대한 Gas6 결합의 하류 표적이다. 예를 들어, MerTK에 대한 MerTK 리간드 Gas6의 결합은 AKT 인산화(pAKT)를 유도한다(예를 들어, Angelillo-Scherrer 등, 2008, J Clin Invest, 118:583-596; Moody 등, 2016, Int J Cancer, 139:1340-1349 참조). 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 용량-의존적 방식으로 인간 대식세포(예를 들어, M2c 대식세포)에서 Gas6-매개 포스포-AKT(pAKT) 활성을 억제하는데 효과적이었다. 따라서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 pAKT 수준의 억제에 의해 입증된 바와 같이 Gas6-매개 MerTK 신호전달을 억제하는데 효과적이었다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 시험관내에서 Gas6-매개 pAKT 활성을 억제하거나 감소시킨다.

[0133] 세포에서 pAKT 활성을 감소 또는 억제하는 항-MerTK 항체의 상대적 효능은 IC50 값을 측정함으로써 결정될 수 있다. Gas6-매개 pAKT 활성의 억제에 대한 IC50 값은 하기 실시예 22에서 본원에 기재된 것과 같은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.019 nM 내지 7.74 nM 범위의 IC50 값으로 대식세포(예를 들어, M2c 대식세포)에서 Gas6-매개 pAKT 활성을 억제한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 대식세포(예를 들어, M2c 대식세포)에서 Gas6-매개 pAKT 활성을 0.019 nM 내지 0.25 nM, 0.25 nM 내지 0.50 nM, 0.50 nM 내지 1.0 nM, 1.0 nM 내지 2.5 nM, 2.5 nM 내지 5.0 nM, 또는 5.0 nM 내지 10 nM의 IC50 값으로 억제한다.

[0134] *이페로사이토시스*

[0135] 이페로사이토시스는 죽어가는 세포 또는 세포사멸 세포의 식세포 제거를 지칭한다. 이페로사이토시스는 전문 식세포(예를 들어, 대식세포, 수지상 세포, 미세아교세포), 비전문 식세포(예를 들어, 상피 세포, 섬유아세포, 망막 색소 상피 세포) 또는 특수 식세포에 의해 수행될 수 있다. (Elliott 등, 2017, J Immunol, 198:1387-1394). 이페로사이토시스는 막 완전성이 손상되고 세포 내용물이 주변 조직으로 누출되기 전에 죽거나 죽어가는 세포를 제거하여 조직이 독성 효소, 산화제 및 기타 세포 내 성분에 노출되는 것을 방지한다.

[0136] 아포토시스 세포는 식세포 상의 수용체에 의해 인식되는 세포 표면 상의 다양한 분자("eat-me(나를 먹어라)" 신호)를 노출시킨다. 그러한 "eat-me(나를 먹어라)" 신호전달 분자 중 하나는 포스파티딜세린(PtdSer)이며, 이는 일반적으로 세포막의 내부 소엽에 국한된다. 아포토시스 동안, PtdSer는 세포막의 외부 소엽에 노출된다. MerTK 리간드 ProS 및 Gas6은 N-말단 도메인 근처에 감마-카르복실화된 글루탐산 잔기를 함유하며; 글루탐산 도메인의 감마-카르복실화는 포스파티딜세린에 대한 결합을 가능하게 한다. Gas6 또는 ProS는 세포사멸 세포의 PtdSer에 결합하고 동시에 식세포의 MerTK에 결합한다. MerTK와의 이러한 리간드 결합은 이페로사이토시스를 활성화한다.

[0137] 하기 실시예에 나타난 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 다양한 식세포에서 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시키는데 효과적이었다. ProS만이 MerTK에 결합하는 것을 차단하는 항-MerTK 항체는 강력한 이페로사이토시스 억제를 나타내었고, 이는 MerTK에 대한 ProS 및 Gas6 결합을 모두 차단하는 항-MerTK 항체에 필적하는 IC50을 가졌다. ProS와 Gas6의 유전적 결핍이 망막 퇴화에 의한 시력 상실을 유발한다는 점을 고려하면(ProS 또는 Gas6 단일 유전자 녹아웃은 망막 병리를 유발하지 않음), ProS-특이적 차단제인 항-MerTK 항체는 눈 독성 문제를 유발하지 않으면서 항종양 반응에서 사용하기 위한 개선된 치료 지수를 제공할 수 있다.

[0138] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 수지상 세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 골수-유래 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 항-MerTK 항체의 부재하의 식세포에서 이페로사이토시스 수준과 비교하여 식세포에 의한 이페로사이토시스를 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 줄이거나 감소시킨다. 이페로사이토시스를 감소율은 본원의 실시예 11에 기재된 바와 같이, 당업자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

- [0139] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 하기 실시예(예를 들어, 실시예 11)에서 본원에 기술된 방법에 의해 평가될 때 약 0.13 nM 내지 약 30 nM 범위의 IC50을 갖는 식세포(예를 들어, 인간 대식세포)에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 0.13 nM 내지 1.0 nM 범위, 1 nM 내지 5 nM 범위, 5 nM 내지 10 nM 범위, 또는 10 nM 내지 30 nM 범위 범위의 IC50 값으로 식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시킨다.
- [0140] 이페로사이토시스의 차단은 M1-유사 대식세포 분극화를 유도하여, 전염증성 사이토카인(예를 들어, TNF, IFN, IL-12)의 생성을 증가시키고 CD8+ T 세포 및 자연 살해 세포와 같은 세포독성 세포를 동원하여, 항종양 면역을 매개한다. 식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄임으로써, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 M1-유사 대식세포 분극을 증가시키고 TNF, IFN, IL-6, IL-1, IL-12, 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 1(CXCL-1, KC), 단백질 화학주성 단백질(chemoattractant protein)-1(MCP1, CCL2), 대식세포 염증성 단백질-1-알파(MIP-1 α , CCL3) 및/또는 대식세포 염증성 단백질-1-베타(MIP-1 β , CCL4)를 포함하는 전염증성 사이토카인/케모카인의 생성, 발현 및/또는 분비를 증가시키는데 효과적이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 M1-유사 대식세포 분극화를 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 대식세포 생성, 발현 또는 분비를 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 TNF, IFN, IL-6, IL-1, IL-12, CXCL-1, MCP1, MIP-1 α 및/또는 MIP-1 β 의 대식세포 생성, 발현 또는 분비를 증가시킨다.
- [0141] 따라서, 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 전염증성 사이토카인 생성, 발현 및/또는 분비를 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 대상체에게 투여하여, 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 생성, 발현 및/또는 분비가 증가되도록 하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, TNF의 생성, 발현 및/또는 분비가 증가된다. 일부 실시형태에서, IFN의 생성, 발현 및/또는 분비가 증가된다. 일부 실시형태에서, IL-12의 생성, 발현 및/또는 분비가 증가된다. 일부 실시형태에서, CXCL-1의 생성, 발현 및/또는 분비가 증가된다. 일부 실시형태에서, MCP1의 생성, 발현 및/또는 분비가 증가된다. 일부 실시형태에서, MIP-1 α 의 생성, 발현 및/또는 분비가 증가된다. 일부 실시형태에서, MIP-1 β 의 생성, 발현 및/또는 분비가 증가된다.
- [0142] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 M1-유사 대식세포 분극을 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 대상체에게 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 투여하여, 대상체에서 M1-유사 대식세포 분극이 증가되도록 하는 단계를 포함한다. 증가된 M1-유사 대식세포 분극화는 TNF, IFN, IL-12, CXCL1, MCP1, MIP-1 α 및/또는 MIP-1 β 를 포함하는 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 생성, 발현 또는 분비 증가와 같은 당업자에게 공지된 다양한 방법에 의해 측정된다.
- [0143] 이페로사이토시스와 암 진행 사이의 연관성이 설명되었다. 예를 들어, PtdSer가 식세포의 이페로사이토시스 기구와 상호 작용하는 것을 차단하는 Annexin V를 사용한 이페로사이토시스의 차단은 종양 진행과 전이를 충분히 감소시킨다(Stach 등, 2000, Cell Death Diff, 7:911; Bondanza 등, 2004, J Exp Med, 200:1157; Werfel 및 Cook, 2018, Sem Immunopathology, 40:545-554). 또한, MerTK는 PtdSer 브릿징 리간드 Gas6과 마찬가지로 수많은 인간 암에서 불량한 예후 및 생존과 상관관계가 있다(Graham 등, 2014, Nat Rev Cancer, 14:769; Linger 등, 2010, Expert Opin Ther Targets, 14:1073-1090; Wang 등, 2013, Oncogene, 32:872; Jansen 등, 2011, J Proteome Res, 11:728-735; Tworokski 등, 2011, Mol Cancer Res, p.molcanres-0512; Graham 등, 2006, Clin Cancer Res, 12:2662-2669; Keating 등, 2006, Oncogene, 25:6092). 따라서, 식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소시키는 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 따라서 종양 진행 및 전이를 감소시키는데 효과적이다.
- [0144] 사이노몰구스 연구는 일부 경우에 Gas6 및 ProS 둘 다에 대한 결합을 차단하는 항-MerTK 항체(예를 들어, 항-MerTK 항체 MTK-16)가 MerTK에 대한 ProS 결합을 차단하지만 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 차단하지 않는 항-MerTK 항체(예를 들어, 항-MerTK 항체 MTK-15 또는 MTK-29)를 투여한 사이노몰구스 원숭이에서 관찰된 것과 비교하여 생체내 독성(예를 들어, 중량 감소)을 거의 나타내지 않았다. 따라서, 일부 실시형태에서, MerTK에 대한 Gas6 및 ProS 둘 모두의 결합을 차단하는 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 차단하지만 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 차단하지 않는 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 비교하여 전신 생체내 독성을 거의 나타내지 않을 수 있다. 항-MerTK 항체 MTK-16(MerTK에 대한 Gas6 및 ProS 모두의 결합을 차단함)은 MerTK 단백질의 Ig1 도메인에 결합하는 반면, 항-MerTK 항체 MTK-15 및 MTK-29(이는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 차단하지만 이는 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 차단하지 않음)은 MerTK 단백질의 Ig2 및 FN1 도메인 모두에 결합한다. 따라서, 일부 실시형태에서, MerTK의 Ig1 도메인에 결합하는 항-MerTK 항체는 MerTK의 Ig2 및 FN1 도메인

모두에 결합하는 항-MerTK 항체보다 전신 생체내 독성을 거의 나타내지 않을 수 있다.

[0145] **A. 예시적인 항체 및 특정 다른 항체 실시형태**

[0146] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 및 98로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열번호 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 및 124로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 및 157로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 및 186으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 및 205로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0147] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 및 98로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 및 124로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 및 157로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0148] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 및 186으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 및 205로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0149] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 및 98로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 및 124로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 및 157로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 V_H 도메인, 및 (b) (i) 서열번호 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 및 186로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 및 205로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열번호 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 및 233로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 V_L 도메인을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

- 49 -

[illegible]

포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 157의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0151] 또 다른 양태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 및 39로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(V_H) 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 및 39로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 V_H 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 또는 39에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 또는 39에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 또는 39의 V_H 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_H 는 (a) 서열번호 75~98로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열번호 99~124로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열번호 125~157로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0152] 또 다른 양태에서, 항체가 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 및 74로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 특정 실시형태에서, 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 및 74로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_L 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 또는 74에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 또는 74에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 또는 74의 V_L 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_L 는 (a) 서열번호 158~186으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열번호 187~205로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 207~233으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0153] 일부 실시형태에서, 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H , 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에는 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H , 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 한 실시형태에서, 항체는 각각 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 5~39 및 서열번호 40~74의 V_H 및 V_L

서열을 포함한다.

[0154] 일부 실시형태에서, 본원에는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공되며, 여기서 V_H 및 V_L 은: 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0155] 일부 실시형태에서, 본원에는: (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99, 329, 330, 331, 332, 및 333로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 138, 334, 335, 336, 337, 338, 및 339로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158, 340, 341, 342, 343, 및 344로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0156] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99, 329, 330, 331, 332, 및 333으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 138, 334, 335, 336, 337, 338, 및 339로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터

터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0157] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 158, 340, 341, 342, 343, 및 344로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0158] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 99, 329, 330, 331, 332, 및 333으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 138, 334, 335, 336, 337, 338, 및 339로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 V_H 도메인 및 (b) (i) 서열번호 158, 340, 341, 342, 343, 및 344로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 V_L 도메인을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[illegible]

는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 332의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 336의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 339의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 344의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0160] 또 다른 양태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 19, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 및 246으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(V_H) 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 서열번호 19, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 및 246으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_H 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 19, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 또는 246에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 19, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 또는 246에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 19, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 또는 246의 V_H 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_H 는: (a) 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열번호 99, 329, 330, 331, 332, 및 333으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열번호 138, 334, 335, 336, 337, 338, 및 339로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0161] 또 다른 양태에서, 항체가 서열번호 54, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 및 254로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 특정 실시형태에서, 서열번호 54, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 및 254로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_L 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 54, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 또는 254에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 54, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 또는 254에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 54, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 또는 254의 V_L 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_L 은 (a) 서열번호 158, 340, 341, 342, 343, 및 344으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0162] 일부 실시형태에서, 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에는 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 한 실시형태에서, 항체는 각각 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 19, 234, 235, 236, 237, 238, 239,

240, 241, 242, 243, 244, 245, 및 246 및 서열번호 54, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 및 258의 V_H 및 V_L 서열을 포함한다.

[0163] 일부 실시형태에서, 본원에는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공되며, 여기서 V_H 및 V_L 은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0164] 일부 실시형태에서, 본원에는: (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99 및 329로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 169 및 345로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0165] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99 및 329로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0166] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 169 및 345로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0167] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 99, 329로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 V_H 도메인, 및 (b) (i) 서열번호 169 및 345로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 V_L 도메인을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0168] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 169의 아

미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 및 (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 345의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0169] 또 다른 양태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 20, 255, 및 256으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(V_H) 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 서열번호 20, 255, 및 256으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_H 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 20, 255, 또는 256에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 20, 255, 또는 256에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 20, 255, 또는 256의 V_H 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_H 는 (a) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열번호 99 및 329로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, (c) 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0170] 또 다른 양태에서, 항체가 서열번호 55, 257, 및 258로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 특정 실시형태에서, 서열번호 55, 257, 및 258로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_L 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 55, 257, 또는 258에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 55, 257, 또는 258에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 55, 257, 또는 258의 V_L 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_L 은 (a) 서열번호 169 및 345로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0171] 일부 실시형태에서, 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H , 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에는 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H , 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 한 실시형태에서, 항체는 각각 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 20, 255, 및 256 및 서열번호 55, 257, 및 258의 V_H 및 V_L 서열을 포함한다.

[0172] 일부 실시형태에서, 본원에는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공되며, 여기서 V_H 및 V_L 은: 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0173] 일부 실시형태에서, 본원에는: (a) 서열번호 95, 346, 및 347로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 및 354로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 151, 355, 및 356으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 181, 341, 357, 및 358로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187 및 359로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열

번호 208, 360, 361, 및 362로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0174] 일부 실시형태에서, 본원에는: (a) 서열번호 95, 346, 및 347로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 및 354로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 151, 355, 및 356으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0175] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 181, 341, 357, 및 358로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 187 및 359로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 208, 360, 361, 및 362로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0176] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 95, 346, 및 347로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 119, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 및 354로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 151, 355, 및 356으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 V_H 도메인, 및 (b) (i) 서열번호 181, 341, 357, 및 358로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 187 및 359로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열번호 208, 360, 361, 및 362로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 V_L 도메인을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[illegible]

HVR-H1; (b) 서열번호 352의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 353의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 354의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 363의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 348의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 357의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 354의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 358의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 348의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0178] 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 33, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 및 273으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(V_H) 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 서열번호 33, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 및 273으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_H 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 33, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 또는 273에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 33, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 또는 273에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 33, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 또는 273의 V_H 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_H 는: (a) 서열번호 95, 346, 및 347로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열번호 119, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 및 354로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열번호 151, 355, 및 356으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0179] 또 다른 양태에서, 항체가 서열번호 68, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 및 289로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 특정 실시형태에서, 서열번호 68, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 및 289로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_L 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 68, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 또는 289에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 68, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 또는 289에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 68, 274, 275,

276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 또는 289의 V_L 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_L 은 (a) 서열번호 181, 341, 357, 및 358로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열번호 187 및 359로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 208, 360, 361, 및 362로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0180] 일부 실시형태에서, 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H , 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에는 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H , 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 한 실시형태에서, 항체는 각각 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 33, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 및 273 및 서열번호 68, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 및 289의 V_H 및 V_L 서열을 포함한다

[0181] 일부 실시형태에서, 본원에는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공되며, 여기서 V_H 및 V_L 은: 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 259의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 261의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 278의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 287의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 288의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 289의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0182] 일부 실시형태에서, 본원에는: (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 122, 364, 365, 366, 367, 및 368로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155, 373, 374, 및 375로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 184, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 및 387로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203, 388, 389, 390, 및 391로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231, 392, 393, 및 394로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0183] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 122, 364, 365, 366, 367, 및 368로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 155, 373, 374, 및 375로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 적어도 1개,

적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0184] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) 서열번호 184, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 및 387로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 203, 388, 389, 390, 및 391로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 및 (c) 서열번호 203, 388, 389, 390, 및 391로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0185] 일부 실시형태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 122, 364, 365, 366, 367, 및 368로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 155, 373, 374, 및 375로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_H HVR 서열을 포함하는 V_H 도메인, 및 (b) (i) 서열번호 184, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 및 387로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 203, 388, 389, 390, 및 391로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열번호 231, 392, 393, 및 394로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 V_L HVR 서열을 포함하는 V_L 도메인을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다.

[0186] 일부 실시형태에서, 본원에는: (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 364의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 373의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 376의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 388의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 364의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 377의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 356의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 359의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 362의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 365의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 392의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 364의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 376의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 389의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 364의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 379의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 366의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 380의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 364의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 373의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 381의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 367의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 382의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는

[illegible]

[0187] 또 다른 양태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 37, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 및 308로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(V_H) 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 서열번호 37, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 및 308로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_H 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보

존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 37, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 또는 308에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 37, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 또는 308에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 37, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 또는 308의 V_H 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_H 는: (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열번호 122, 364, 365, 366, 367, 및 368로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열번호 155, 373, 374, 및 375로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0188] 또 다른 양태에서, 서열번호 72, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 및 328로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 특정 실시형태에서, 서열번호 72, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 및 328로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 V_L 서열은 참조 서열에 대한 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 해당 서열을 포함하는 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하는 능력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 72, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 또는 328에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, 총 1 내지 5개의 아미노산이 서열번호 72, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 또는 328에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 실시형태에서, HVR 외부(즉, FR 내) 영역에서 치환, 삽입 또는 결실이 발생한다. 선택적으로, 항-MerTK 항체는 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 72, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 또는 328의 V_L 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, V_L 은 (a) 서열번호 184, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 및 387로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열번호 203, 388, 389, 390, 및 391로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 231, 392, 393, 및 394로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0189] 일부 실시형태에서, 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H , 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에는 항체가 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_H , 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 V_L 을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공된다. 한 실시형태에서, 항체는 각각 해당 서열의 번역후 변형을 포함하는, 서열번호 37, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 및 308 및 서열번호 72, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 및 328의 V_H 및 V_L 서열을 포함한다.

[0190] 일부 실시형태에서, 본원에는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체가 제공되며, 여기서 V_H 및 V_L 은: 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 309의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 310의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 292의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 312의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 294의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 313의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 314의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 316의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열

번호 297의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 317의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 292의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 319의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 300의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 321의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 302의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 303의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 304의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 323의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 324의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 325의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 306의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 326의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 307의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 327의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 308의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 328의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0191] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MerTK에 결합하기 위한, MTK-01, MTK-02, MTK-03, MTK-04, MTK-05, MTK-06, MTK-07, MTK-08, MTK-09, MTK-10, MTK-11, MTK-12, MTK-13, MTK-14, MTK-15 (MTK-15.1, MTK-15.2, MTK-15.3, MTK-15.4, MTK-15.5, MTK-15.6, MTK-15.7, MTK-15.8, MTK-15.9, MTK-15.10, MTK-15.11, MTK-15.12, MTK-15.13, MTK-15.14, 및 MTK-15.15 포함), MTK-16 (MTK-16.1 및 MTK-16.2 포함), MTK-17, MTK-18, MTK-19, MTK-20, MTK-21, MTK-22, MTK-23, MTK-24, MTK-25, MTK-26, MTK-27, MTK-28, MTK-29 (MTK-29.1, MTK-29.2, MTK-29.3, MTK-29.4, MTK-29.5, MTK-29.6, MTK-29.7, MTK-29.8, MTK-29.9, MTK-29.10, MTK-29.11, MTK-29.12, MTK-29.13, MTK-29.14, MTK-29.15, MTK-29.16, MTK-29.17, MTK-29.18, MTK-29.19, MTK-29.20, 및 MTK-29.21 포함), MTK-30, MTK-31, MTK-32, MTK-33 (MTK-33.1, MTK-33.2, MTK-33.3, MTK-33.4, MTK-33.5, MTK-33.6, MTK-33.7, MTK-33.8, MTK-33.9, MTK-33.10, MTK-33.11, MTK-33.12, MTK-33.13, MTK-33.14, MTK-33.15, MTK-33.16, MTK-33.17, MTK-33.18, MTK-33.19, MTK-33.20, MTK-33.21, MTK-33.22, MTK-33.23, 및 MTK-33.24 포함), MTK-34, MTK-35, 및 MTK-36, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 참조 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0192] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 MTK-01, MTK-02, MTK-03, MTK-04, MTK-05, MTK-06, MTK-07, MTK-08, MTK-09, MTK-10, MTK-11, MTK-12, MTK-13, MTK-14, MTK-15 (MTK-15.1, MTK-15.2, MTK-15.3, MTK-15.4, MTK-15.5, MTK-15.6, MTK-15.7, MTK-15.8, MTK-15.9, MTK-15.10, MTK-15.11, MTK-15.12, MTK-15.13, MTK-15.14, 및 MTK-15.15 포함), MTK-16 (MTK-16.1 및 MTK-16.2 포함), MTK-17, MTK-18, MTK-19, MTK-20, MTK-21, MTK-22, MTK-23, MTK-24, MTK-25, MTK-26, MTK-27, MTK-28, MTK-29 (MTK-29.1, MTK-29.2, MTK-29.3, MTK-29.4, MTK-29.5, MTK-29.6, MTK-29.7, MTK-29.8, MTK-29.9, MTK-29.10, MTK-29.11, MTK-29.12, MTK-29.13, MTK-29.14, MTK-29.15, MTK-29.16, MTK-29.17, MTK-29.18, MTK-29.19, MTK-29.20, 및 MTK-29.21 포함), MTK-30, MTK-31, MTK-32, MTK-33 (MTK-33.1, MTK-33.2, MTK-33.3, MTK-33.4, MTK-33.5, MTK-33.6, MTK-33.7, MTK-33.8, MTK-33.9, MTK-33.10, MTK-33.11, MTK-33.12, MTK-33.13, MTK-33.14, MTK-33.15, MTK-33.16, MTK-33.17, MTK-33.18, MTK-33.19, MTK-33.20, MTK-33.21, MTK-33.22, MTK-33.23, 및 MTK-33.24 포함), MTK-34, MTK-35, 및 MTK-36으로부터 선택된 적어도 하나의 참조 항체에 의해 결합된 MerTK 에피토프와 동일하거나, 이와 중복되는 인간 MerTK의 에피토프에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 매핑하기 위한 상세한 예시적인 방법은 Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)에 제공되어 있다.

[0193] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 적어도 하나의 참조 항체의 결합을 경쟁적으로 억제하거나, 적어도 하나의 참조 항체에 의해 결합된 MerTK 에피토프와 동일하거나, 이와 중복되는 인간 MerTK의 에피토프에 결합하며, 여기서 참조 항체는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체이며, 여기서 V_H 및 V_L 은: 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 7의 아미

[illegible]

[0194] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245 또는 246의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 전장 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 396~411로 구성된 군으로부터 선택되는 중쇄 Fc를 포함하고; 서열번호 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 또는 254의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 전장 경쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 412의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 Fc를 포함한다.

[0195] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 255 또는 256의 가변 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 396~411로 구성된 군으로부터 선택되는 중쇄 Fc를 포함하고; 서열번호 257 또는 258의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 전장 경쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 412의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 Fc를 포함한다.

[0196] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 또는 420의 전장 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 전장 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 413의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 414의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 415의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 416의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 417의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 418의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 419의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 또는 서열번호 420의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

호 417의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 418의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 419의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열; 또는 서열번호 420의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 421의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0197] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 또는 429의 전장 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 전장 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 422의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 423의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 424의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 425의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 426의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 427의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 428의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 경쇄 아미노산 서열; 또는 서열번호 429의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 430의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0198] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 또는 273의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 전장 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 396~411로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 Fc를 포함하고, 서열번호 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 또는 289의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 전장 경쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 412의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 Fc를 포함한다.

[0199] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 또는 308의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 전장 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 396~411로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 Fc를 포함하고; 서열번호 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 또는 328의 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 전장 경쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 412의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 Fc를 포함한다.

[0200] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 또는 438의 전장 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 전장 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 431의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 432의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 433의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 434의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 435의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 436의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 437의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 경쇄 아미노산 서열; 또는 서열번호 438의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 439의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0201] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 및 471의 전장 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 전장 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 464의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 465의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 466의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 467의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 468의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 469의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 470의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 경쇄 아미노산 서열; 또는 서열번호 471의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 472의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0202] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 또는 447의 전장 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 전장 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 서열번호 440의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 441의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 442의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 443의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 444의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 445의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 경쇄 아미노산 서열; 서열번호 446의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 경쇄 아미노산 서열; 또는 서열번호 447의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 448의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0203] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 적어도 하나의 참조 항체의 결합을 경쟁적으로 억제하거나, 적어도 하나의 참조 항체에 의해 결합된 MerTK 에피토프와 동일하거나, 이와 중복되는 인간 MerTK의 에피토프에

결합하며, 여기서 참조 항체는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체이며, 여기서 V_H 및 V_L 은: 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0204]

일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 적어도 하나의 참조 항체의 결합을 경쟁적으로 억제하거나, 적어도 하나의 참조 항체에 의해 결합된 MerTK 에피토프와 동일하거나, 이와 중복되는 인간 MerTK의 에피토프에 결합하며, 여기서 참조 항체는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체이고, 여기서 V_H 및 V_L 은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0205]

일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 적어도 하나의 참조 항체의 결합을 경쟁적으로 억제하거나, 적어도 하나의 참조 항체에 의해 결합된 MerTK 에피토프와 동일하거나, 이와 중복되는 인간 MerTK의 에피토프에 결합하며, 여기서 참조 항체는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체이며, 여기서 V_H 및 V_L 은: 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 259의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 261의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 278의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호

271의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 287의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 288의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 289의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로부터 선택된다.

[0206]

일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 적어도 하나의 참조 항체의 결합을 경쟁적으로 억제하거나, 적어도 하나의 참조 항체에 의해 결합된 MerTK 에피토프와 동일하거나, 이와 중복되는 인간 MerTK의 에피토프에 결합하며, 여기서 참조 항체는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-MerTK 항체이며, 여기서 V_H 및 V_L 은: 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 309의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 291의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 310의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 292의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 312의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 294의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 313의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 314의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 290의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 316의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 297의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 317의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 292의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 319의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 300의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 321의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 302의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 303의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 311의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 304의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 322의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 323의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 324의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 325의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 306의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 326의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 서열번호 307의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 327의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 및 서열번호 308의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 328의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 로부터 선택된다.

[0207]

일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는: (a) 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 368의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 383의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하며, 여기서 V_H 는 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하고, V_L 은 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 464의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 465의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 466의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 472의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용

의 항-MerTK 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 416의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 417의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 418의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함한다.

[0211] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 세포외 도메인(ECD)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 N-말단 도메인에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 449의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 면역글로불린-유사 도메인 1(Ig1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 450의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 면역글로불린-유사 도메인 2(Ig2)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 451의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 피브로넥틴 유형 III 도메인 1(FN1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 452의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 막근접 도메인(JM)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 서열번호 454의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK 단백질의 세포외 도메인에 결합하지만 인간 Ax1 단백질의 세포외 도메인에는 결합하지 않는다.

[0212] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 세포외 도메인 내의 하나 이상의 도메인에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 면역글로불린-유사 1 도메인 1(Ig1) 및 피브로넥틴 유형 III 도메인 1(FN1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK의 면역글로불린-유사 도메인 2(Ig2) 및 피브로넥틴 유형 III 도메인 1(FN1)에 결합한다.

[0213] 일부 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-MerTK 항체는 인간화 및/또는 인간 항체를 포함하는 단일 클론 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 항체 단편, 예를 들어 Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디 또는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 실질적으로 전장 항체, 예를 들어, IgG1 항체, IgG2a 항체 또는 본원에 정의된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 이소형이다.

[0214] 일부 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-MerTK 항체는 하기 섹션 1~7에 기재된 바와 같이 단독으로 또는 조합하여 임의의 특징을 포함할 수 있다:

[0215] (1) 항-MerTK 항체 결합 친화도

[0216] 본원에 제공된 항체 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, 항체의 해리 상수(K_D)는 1 μ M 미만, 100 nM 미만, 10 nM 미만, 1 nM 미만, 0.1 nM 미만, 0.01 nM 미만, 또는 0.001 nM 미만(예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)이다. 해리 상수는 ELISA, 표면 플라즈몬 공명(SPR), 생물층 간 접제(예를 들어, ForteBio의 Octet System 참조), 등온 적정 열량계(ITC), 시차 주사 열량계(DSC), 원편광 이색성(CD), 유체흐름정지 분석 및 비색 또는 형광 단백질 용융 분석과 같은 생화학적 또는 생물물리학적 기술을 포함한 모든 분석 기술을 통해 결정될 수 있다. 한 실시형태에서, K_D 는 방사성표지된 항원 결합 검정(RIA)에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, RIA는 예를 들어 Chen 등 *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))에 기재된 바와 같이, 관심 항체 및 그의 항원의 Fab 버전으로 수행된다. 일부 실시형태에서, K_D 는 BIACORE 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하여 측정되며, 예를 들어 BIACORE-2000 또는 BIACORE-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 사용하는 검정은 ~10 반응 단위(RU)의 고정된 항원 CM5 칩으로 25°C에서 수행된다. 일부 실시형태에서, K_D 는 1가 항체(예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 실시형태에서, K_D 는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다.

[0217] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK에 결합하고, 여기서 인간 MerTK에 대한 결합의 K_D 는 약 1.4 nM 내지 약 81 nM이다. 일부 실시형태에서, 항-MerTK 항체는 사이노 MerTK에 결합하고, 여기서 사이노 MerTK에 대한 결합의 K_D 는 약 1.6 nM 내지 약 107 nM이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 뮤린 MerTK에 결합하고, 여기서 뮤린 MerTK에 대한 결합의 K_D 는 약 30 nM 내지 약 186 nM이다.

[0218] (2) 항체 단편

[0219] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv 및 scFv 단편, 및 하기 기재된 다른 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 항체 단편에 대한 검토는 Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)을 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어 WO 93/16185호; 및 미국 특허 번호 제5571894호 및 제5587458호를 참조한다. 살비지(Salvage) 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 생체내 반감기가 증가된 Fab 및 F(ab')₂ 단편에 대한 논의는 미국 특허 번호 제5869046호를 참조한다.

[0220] 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP404097호; WO 1993/01161호; Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)을 참조한다. 트리아바디 및 테트라바디는 Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)에 기재되어 있다. 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 실시형태에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다(예를 들어, 미국 특허 번호 제6248516호 참조).

[0221] 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이, 온전한 항체의 단백질분해 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(예를 들어, *이. 콜라이* 또는 *파지*)에 의한 생산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0222] (3) 키메라 및 인간화 항체

[0223] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 제4816567호에 기재되어 있다. 한 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 모 항체의 부류 또는 하위부류로부터 변경된 "부류 전환된" 항체이다. 키메라 항체에는 이의 항원-결합 단편이 포함된다.

[0224] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화된다. 특정 실시형태에서, 인간화 항체는 인간에서 실질적으로 비면역원성이다. 특정 실시형태에서, 인간화 항체는 인간화 항체가 유래된 또 다른 종의 항체와 실질적으로 표적에 대해 동일한 친화성을 갖는다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제5530101호, 제5693761호; 제5693762호; 및 제5585089호를 참조한다. 특정 실시형태에서, 항원 결합 도메인의 고유 친화성을 감소시키면서 그의 면역원성을 감소시키지 않으면서 변형될 수 있는 항체 가변 도메인의 아미노산이 확인된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제5766886호 및 제5869619호를 참조한다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR(또는 이의 일부)이 비인간 항체로부터 유래되고 FR(또는 이의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래된 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 선택적으로 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 인간화 항체의 일부 FR 잔기는 예를 들어 항체 특이성 또는 친화성을 회복하거나 개선하기 위해 비-인간 항체(예를 들어, HVR 잔기가 유래된 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.

[0225] 인간화 항체 및 이를 제조하는 방법은 예를 들어 Almagro 등 *Front. Biosci.* 13:161 9-1633 (2008)에 기재되어 있고, 예를 들어 미국 특허 번호 제5821337호, 제7527791호, 제6982321호, 및 제7087409호에 추가로 기재되어 있다. 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역에는 "최적화(best-fit)" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역(예를 들어, Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296 (1993) 참조); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위그룹의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역(예를 들어, Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); 및 Presta 등, *J. Immunol.* 151 :2623 (1993) 참조); 인간 성숙(체세포 돌연변이) 프레임워크 영역 또는 인간 생식선 프레임워크 영역(예를 들어, Almagro and Fransson *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 참조); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역(예를 들어, Baca 등 *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok 등 *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996) 참조)이 포함된다.

[0226] (4) 인간 항체

[0227] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 van Dijk 등 *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001) 및 Lonberg *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)에 기재되어 있다.

[0228] 인간 항체는 항원 공격에 반응하여 온전한 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 온전한 항체를 생성하도록 변

형된 트랜스제닉 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 인간 Ig 유전자좌의 큰 단편으로 마우스 항체 생산이 결핍된 마우스 변종을 조작할 수 있는데, 이러한 마우스는 마우스 항체가 없을 때 인간 항체를 생산할 것이라고 예상할 수 있다. 큰 인간 Ig 단편은 항체 생산 및 발현의 적절한 조절뿐만 아니라 큰 가변 유전자 다양성을 보존할 수 있다. 항체 다양화 및 선택을 위한 마우스 기구와 인간 단백질에 대한 면역학적 내성 부족을 이용함으로써, 이러한 마우스 군주에서 복제된 인간 항체 레퍼토리는 인간 항원을 포함하여 모든 관심 항원에 대해 고친화성 완전 인간 항체를 생성할 수 있다. 하이브리도마 기술을 사용하여 원하는 특이성을 가진 항원-특이적 인간 MAb를 생산하고 선택할 수 있다. 특정 예시적인 방법은 미국 특허 번호 제5545807호, EP 546073 및 EP 546073에 기재되어 있다. 또한, 예를 들어 XENOMOUSE™ 기술을 설명하는 미국 특허 번호 제6075181호 및 제6150584호; HUMAB® 기술을 설명하는 미국 특허 번호 제5770429호; K-M MOUSE® 기술을 설명하는 미국 특허 번호 제7041870호 및 VELOCIMOUSE® 기술을 설명하는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900호를 참조한다. 그러한 동물에 의해 생성된 온전한 항체로부터의 인간 가변 영역은 예를 들어 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 추가로 변형될 수 있다.

[0229] 인간 항체는 또한 하이브리도마-기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 단일클론 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기술되어 있다. (예를 들어, Kozbor *J. Immunol.* 133:3001 (1984) 및 Boerner 등 *J. Immunol.* 147:86 (1991) 참조). 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체는 Li 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1 03:3557-3562 (2006)에 기술되어 있다. 추가 방법은 예를 들어 미국 특허 번호 제7189826호(하이브리도마 세포주로부터 단일클론 인간 IgM 항체의 생산을 설명함)에 기술된 방법을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술(트리오마(Trioma) 기술)은 또한 Vollmers 등 *Histology and Histopathology* 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers 등 *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 27(3):185-91 (2005)에 기술되어 있다. 인간 항체는 또한 인간-유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성될 수 있다. 그런 다음 이러한 가변 도메인 서열은 원하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리에서 인간 항체를 선택하는 기술은 이하에 설명되어 있다.

[0230] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체는 시험관내 방법 및/또는 원하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대한 조합 라이브러리 스크리닝에 의해 단리된 인간 항체이다. 적합한 예에는 파지 디스플레이(CAT, Morphosys, Dyax, Biosite/Medirex, Xoma, Symphogen, Alexion(이전의 Proliferon), Affimed) 리보솜 디스플레이(CAT), 효모 디스플레이(Adimab) 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 특정 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 중합효소 연쇄 반응(PCR)에 의해 개별적으로 클로닝되고, 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 그런 다음 Winter 등 *Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-455 (1994)에 기재된 바와 같이 항원-결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있었다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고 원하는 결합 특성을 갖는 항체에 대한 이러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 다양한 방법들이 당업계에 공지되어 있다. 또한 Sidhu 등 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310, 2004; Lee 등 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093, 2004; Fellouse *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 및 Lee 등 *J. Immunol. Methods* 284(-2):1 19-132 (2004)를 참조한다. 파지는 전형적으로 단일-사슬 Fv(scFv) 단편 또는 Fab 단편으로 항체 단편을 표시한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구성할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 순수한 레퍼토리는 Griffiths 등 *EMBO J.* 12: 725-734 (1993)에 기재된 바와 같이 (예를 들어, 인간으로부터) 클로닝되어, 임의의 면역화 없이 광범위한 비-자가 및 자가-항원으로 단일 항체 공급원을 제공할 수 있다. 마지막으로, Hoogenboom 등 *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388, 1992에 기재된 바와 같이, 나이트 라이브러리는 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 세그먼트를 클로닝하고, 무작위 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용하여 고도로 가변적인 HVR3 영역을 암호화하고 시험관내 재배열을 달성함으로써 합성적으로 제조될 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 설명하는 특허 공보에는 예를 들어, 미국 특허 번호 제5750373호, 및 미국 특허 공개 번호 2007/0292936호 및 2009/0002360호가 포함된다. 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체는 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0231] (5) Fc 영역을 포함하는 불변 영역

[0232] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체는 Fc를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 및/또는 IgG4 이소형이다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다.

[0233] 본원에 제공된 임의의 항체의 특정 실시형태에서, 항체는 IgG2 이소형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간 IgG2 불변 영역을 함유한다. 일부 실시형태에서, 인간 IgG2 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 하나 이상의 MerTK 활성을 유도하거나, Fc 수용체에 대한 결합과 독립적으로 유도한다. 일부 실시

형태에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 실시형태에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB(Fc γ IIB)이다.

[0234] 본원에 제공된 임의의 항체의 특정 실시형태에서, 항체는 IgG1 이소형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체는 마우스 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 실시형태에서, 인간 IgG1 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 실시형태에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB(Fc γ IIB)이다.

[0235] 본원에 제공된 임의의 항체의 특정 실시형태에서, 항체는 IgG4 이소형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간 IgG4 불변 영역을 함유한다. 일부 실시형태에서, 인간 IgG4 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 실시형태에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB(Fc γ IIB)이다.

[0236] 본원에 제공된 임의의 항체의 특정 실시형태에서, 항체는 하이브리드 IgG2/4 이소형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간 IgG2의 EU 넘버링에 따른 아미노산 118 내지 260 및 인간 IgG4의 EU 넘버링에 따른 아미노산 261-447을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다(WO 1997/11971; WO 2007/106585).

[0237] 일부 실시형태에서, Fc 영역은 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 포함하는 상응하는 항체와 비교하여 보체를 활성화하지 않으면서 클러스터링을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 항체는 항체에 의해 특이적으로 결합된 표적의 하나 이상의 활성을 유도한다. 일부 실시형태에서, 항체는 MerTK에 결합한다.

[0238] 항체의 이펙터 기능을 변형시키고/시키거나 혈청 반감기를 증가시키기 위해 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 변형시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 예를 들어, 불변 영역의 Fc 수용체 결합 부위는 Fc γ RI, Fc γ RII 및/또는 Fc γ RIII와 같은 특정 Fc 수용체에 대한 결합 친화성을 제거하거나 감소시켜 항체-의존성 세포-매개된 세포 독성을 감소시키기 위해 변형 또는 돌연변이될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이펙터 기능은 항체의 (예를 들어, IgG의 CH2 도메인에서) Fc 영역의 N-글리코실화를 제거함으로써 손상된다. 일부 실시형태에서, 이펙터 기능은 WO 99/58572 및 Armour 등 *Molecular Immunology* 40: 585-593 (2003); Reddy 등 *J. Immunology* 164:1925-1933 (2000)에 기재된 바와 같이, 인간 IgG의 233-236, 297 및/또는 327-331과 같은 영역을 변형시킴으로써 손상된다. 다른 실시형태에서, ITIM-함유 Fc γ RIIb(CD32b)에 대한 선택성을 찾는 것을 증가시키기 위해 이펙터 기능을 변형하도록 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 변형시켜, 항체-의존성 세포-매개 세포독성 및 항체-의존성 세포 식균작용을 포함하는 체액성 반응을 활성화시키지 않으면서 인접 세포 상의 MerTK 항체의 클러스터링을 증가시키는 것이 또한 바람직할 수 있다.

[0239] 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 예를 들어 미국 특허 제5739277호에 기재된 바와 같이 살비지 수용체 결합 에피토프를 항체(특히 항체 단편)에 포함시킬 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "살비지 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 하는 IgG 분자(예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, 또는 IgG₄)의 Fc 영역의 에피토프를 지칭한다. 기타 아미노산 서열 변형.

[0240] (6) 항체 변이체

[0241] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 기타 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다.

[0242] (i) 치환, 삽입 및 결실 변이체

[0243] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입함으로써, 또는 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형은 예를 들어 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실 및/또는 잔기로의 삽입 및/또는 잔기의 치환을 포함한다.

[표 A] 아미노산 치환

원래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노를류신	Leu
Leu (L)	노를류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노를류신	Leu

[0244]

[0245]

항체의 생물학적 특성의 실질적인 변형은 (a) 예를 들어, 시트 또는 나선 형태와 같은 치환 영역에서 폴리펩타이드 백본의 구조, (b) 표적 부위에서의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는 효과가 유의하게 상이한 치환을 선택함으로써 달성된다. 자연적으로 발생하는 잔기는 공통 측쇄 특성에 따라 그룹으로 나뉜다:

[0246]

(1) 소수성: 노를류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0247]

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0248]

(3) 산성: Asp, Glu;

[0249]

(4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0250]

(5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및

[0251]

(6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0252]

예를 들어, 비보존적 치환은 이러한 부류 중 하나의 구성원을 또 다른 부류의 구성원으로 교환하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 치환된 잔기는 예를 들어, 비-인간 항체와 상동성인 인간 항체의 영역 내로, 또는 분자의 비-상동성 영역 내로 도입될 수 있다.

[0253]

특정 실시형태에 따라, 본원에 기재된 폴리펩타이드 또는 항체를 변경함에 있어서, 아미노산의 소수성 지수 (hydropathic index)가 고려될 수 있다. 각 아미노산은 그의 소수성과 전하 특성을 기반으로 소수성 지수를 지정되었다. 이들은 이소류신(+4.5); 발린(+4.2); 류신(+3.8); 페닐알라닌(+2.8); 시스테인/시스틴(+2.5); 메티오닌(+1.9); 알라닌(+1.8); 글리신(-0.4); 트레오닌(-0.7); 세린(-0.8); 트립토판(-0.9); 티로신(-1.3); 프롤린(-1.6); 히스티딘(-3.2); 글루타메이트(-3.5); 글루타민(-3.5); 아스파르테이트(-3.5); 아스파라긴(-3.5); 리신(-3.9); 및 아르기닌(-4.5)이다.

[0254]

단백질에 상호작용적 생물학적 기능을 부여하는데 있어서 소수성 아미노산 지수의 중요성은 당업계에서 이해된

다. Kyte 등 *J. Mol. Biol.*, 157:105-131 (1982). 특정 아미노산은 유사한 소수성 지수 또는 점수를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있으며, 여전히 유사한 생물학적 활성을 유지하는 것으로 알려져 있다. 특정 실시형태에서, 소수성 지수에 기초하여 변경을 함에 있어서, 소수성 지수가 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함된다. 특정 실시형태에서, ± 1 이내의 것을 포함하고, 어떤 실시형태에서는 ± 0.5 이내의 것을 포함한다.

[0255] 특히 이에 의해 생성된 생물학적으로 기능적인 단백질 또는 펩타이드가 본 경우와 같이 면역학적 실시형태에서 사용하도록 의도되는 경우에 유사 아미노산의 치환이 친수성을 기반으로 효과적으로 이루어질 수 있는 것으로 당업계에서 이해된다. 특정 실시형태에서, 인접 아미노산의 친수성에 의해 좌우되는 단백질의 최대 국부 평균 친수성은 그의 면역원성 및 항원성과, 즉 단백질의 생물학적 특성과 상관관계가 있다.

[0256] 하기 친수성 값이 이들 아미노산 잔기에 할당되었다: 아르기닌(+3.0); 리신(+3.0 $\pm$ 1); 아스파르테이트(+3.0 $\pm$ 1); 글루타메이트(+3.0 $\pm$ 1); 세린(+0.3); 아스파라긴(+0.2); 글루타민(+0.2); 글리신(0); 트레오닌(-0.4); 프롤린(-0.5 $\pm$ 1); 알라닌(-0.5); 히스티딘(-0.5); 시스테인(-1.0); 메티오닌(-1.3); 발린(-1.5); 류신(-1.8); 이소류신(-1.8); 티로신(-2.3); 페닐알라닌(-2.5) 및 트립토판(-3.4). 유사한 친수성 값에 기초하여 변경을 수행 함에 있어서, 특정 실시형태에서 친수성 값이 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함되고, 특정 실시형태에서 친수성 값이 ± 1 이내인 아미노산의 치환이 포함되고, 특정 실시형태에서 친수성 값이 ± 0.5 이내인 아미노산의 치환이 포함된다. 친수성을 기준으로 1차 아미노산 서열에서 에피토프를 식별할 수도 있다. 이러한 영역을 "에피토프 코어 영역"이라고도 한다.

[0257] 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 실시형태에서, 각각의 HVR은 변경되지 않는다.

[0258] 아미노산 서열 삽입은 1개 잔기에서 100개 이상의 잔기를 포함하는 폴리펩타이드에 이르는 길이 범위의 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소(예를 들어, ADEPT의 경우) 또는 폴리펩타이드에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 융합을 포함한다.

[0259] HVR 외부에 있고 항체의 적절한 형태를 유지하는 데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기는 또한 일반적으로 세린으로 치환되어, 분자의 산화 안정성을 개선하고 비정상적인 가교결합을 방지할 수 있다. 반대로, (특히 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우) 시스테인 결합(들)은 안정성을 향상시키기 위해 항체에 추가될 수 있다.

[0260] (ii) 글리코실화 변이체

[0261] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가 또는 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 하나 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0262] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된다. N-연결은 탄수화물 모이어티가 아스파라긴 잔기의 측쇄에 부착되는 것을 지칭한다. 트리펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌은 X가 프롤린을 제외한 임의의 아미노산인 경우 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착에 대한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드에서 이러한 트리펩타이드 서열 중 하나의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 생성한다. O-연결된 글리코실화는 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토오스 또는 자일로오스 중 하나가 하이드록시아미노산, 가장 일반적으로 세린 또는 트레오닌에 부착되는 것을 의미하지만, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시리신도 사용될 수 있다.

[0263] 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가는 (N-연결 글리코실화 부위의 경우) 상기 기술된 트리펩타이드 서열 중 하나 이상을 함유하도록 아미노산 서열을 변경하여 편리하게 달성된다. (O-연결된 글리코실화 부위의 경우) 변경은 원래 항체의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 부가하거나 치환함으로써 이루어질 수도 있다.

[0264] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 그에 부착된 탄수화물이 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생성된 천연 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Kabat 넘버링에 따라 Asn297에 N-연결에 의해 일반적으로 부착되는 분지형 바이안테너리 올리고당을 포함한다. 올리고당은 만노오스, N-아세틸 글루코사민(GlcNAc), 갈락토오스 및 시알산과 같은 다양한 탄수화물 뿐만 아니라 바이안테너리 올리고당 구조의 "줄기"에서의 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 특정 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 본 개시내용의 항체에서 올리고당류의 변형이 이루어질 수 있다.

[0265] 한 실시형태에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 없는 탄수화물 구조를 갖는 항체

변이체가 제공된다. 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 2003/0157108호 및 2004/0093621호를 참조한다. "탈푸코실화" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체와 관련된 공보의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; Okazaki 등 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Led 3 CHO 세포(Ripka 등 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US 2003/0157108), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포(예를 들어, Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004) 및 Kanda 등 *Biotechnol. Bioeng.* 94(4):680-688 (2006) 참조)를 포함한다.

[0266] (iii) 변형된 불변 영역

[0267] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체 Fc는 항체 Fc 이소형 및/또는 변형이다. 일부 실시형태에서, 항체 Fc 이소형 및/또는 변형은 Fc 감마 수용체에 결합할 수 있다.

[0268] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 변형된 항체 Fc는 IgG1 변형된 Fc이다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 (예를 들어, 동일한 이소형의 야생형 Fc 영역에 비해) 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 N297A(Bolt S 등 (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A(Shields 등 (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591-6604), L234A, L235A(Hutchins 등 (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984; Alegre 등, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A(Alegre 등 (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등 (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E(McEarchern 등, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P331S(Sazinsky 등, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T 및/또는 T256E로부터 선택되며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 규약에 따른다.

[0269] IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 N297A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 D265A 및 N297A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 D270A 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A 및 G237A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A, L235A 및 G237A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, E233, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이 중 하나 이상(모두 포함)을 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E/L328F 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, S267E, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, S267E, L328E, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C226S, C229S, E233P, L234V, 및 L235A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234F, L235E, 및 P331S 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 N325S 및 L328F 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 IgG1의 불변 중쇄 1(CH1) 및 힌지 영역을 Kappa 경쇄를 갖는 IgG2의 CH1 및 힌지 영역(EU 넘버링에 따른 IgG2의 아미노산 118-230)으로 치환한 치환체를 포함한다.

[0270] IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 2개 이상의 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 갖는 상응하는 항체와 비교하여 보체를 활성화하지 않으면서 항체 클러스터링을 증가시키는 2개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 따라서, IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 Fc 영역을 포함하는 항체이며, 여기서 항체는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G에서의 아미노산 치환 및 L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서의 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G,

L243A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, K322A, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0271] IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 보체 활성화를 제거하기 위해 본원에서 EU 넘버링 규약에 따른 A330L 돌연변이(Lazar 등 *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:4005-4010 (2006)), 또는 L234F, L235E 및/또는 P331S 돌연변이 중 하나 이상(Sazinsky 등 *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:20167-20172 (2008))과 조합될 수 있는 것을 추가로 포함할 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 A330L, A330S, L234F, L235E, 및/또는 P331S 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 인간 혈청에서 항체 반감기를 향상시키기 위한 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상(모두 포함))을 추가로 포함할 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따라 E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, 및/또는 S440W 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0272] 본 개시내용의 다른 양태는 변형된 불변 영역(즉, Fc 영역)을 갖는 항체에 관한 것이다. 표적화된 수용체를 활성화하기 위해 FcγR 수용체에 대한 결합에 의존하는 항체는 FcγR 결합을 제거하도록 조작되는 경우 그의 작용제 활성을 잃을 수 있다(예를 들어, Wilson 등 *Cancer Cell* 19:101-113 (2011); Armour et al. *Immunology* 40:585-593 (2003); 및 White 등 *Cancer Cell* 27:138-148 (2015) 참조). 이와 같이, 정확한 에피토프 특이성을 갖는 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 항체가 인간 IgG2 이소형(CH1 및 힌지 영역)으로부터의 Fc 도메인 또는 억제성 FcγRIIB r 수용체에 우선적으로 결합할 수 있는 또 다른 유형의 Fc 도메인, 또는 그의 변이체를 가질 경우, 최소한의 부작용으로 표적 항원을 활성화시킬 수 있다고 생각된다.

[0273] 본원에 제공된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 변형된 항체 Fc는 IgG2 변형된 Fc이다. 일부 실시형태에서, IgG2 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, IgG2 변형된 Fc는 (예를 들어, 동일한 이소형의 야생형 Fc 영역에 비해) 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 EU 넘버링 규약에 따른 V234A(Alegre 등 *Transplantation* 57:1537-1543 (1994); Xu 등 *Cell Immunol*, 200:16-26 (2000)); G237A(Cole 등 *Transplantation*, 68:563-571 (1999)); H268Q, V309L, A330S, P331S(US 2007/0148167; Armour 등 *Eur J Immunol* 29: 2613-2624 (1999); Armour 등 *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27 (2000); Armour 등 *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27 (2000)), C219S 및/또는 C220S(White 등 *Cancer Cell* 27, 138-148 (2015)); S267E, L328F(Chu 등 *Mol Immunol*, 45:3926-3933 (2008)); 및 M252Y, S254T 및/또는 T256E로부터 선택된다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 V234A 및 G237A에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 C219S 또는 C220S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 A330S 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 S267E 및 L328F에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0274] IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C127S 아미노산 치환을 포함한다(White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등 *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); 및 WO 2008/079246). IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을 포함하는 Kappa 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 이소형을 갖는다(White 등 *Cancer Cell* 27:138-148 (2015); Lightle 등 *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); 및 WO 2008/079246).

[0275] IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C220S 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을 포함하는 Kappa 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 이소형을 갖는다.

[0276] IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C219S 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을

포함하는 Kappa 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 이소형을 갖는다.

- [0277] IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 IgG2 이소형 중쇄 불변 도메인 1(CH1) 및 힌지 영역을 포함한다(White 등 *Cancer Cell* 27:138-148 (2015)). IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG2 이소형 CH1 및 힌지 영역은 EU 넘버링에 따른 118~230의 아미노산 서열을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, 항체 Fc 영역은 EU 넘버링 규약에 따른 S267E 아미노산 치환, L328F 아미노산 치환, 또는 둘다, 및/또는 N297A 또는 N297Q 아미노산 치환을 포함한다.
- [0278] IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, 및 S440W에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 인간 혈청의 항체 반감기를 향상시키기 위한 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상(모두 포함))를 추가로 포함할 수 있다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 A330S 및 P331S를 추가로 포함할 수 있다.
- [0279] IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 IgG2/4 하이브리드 Fc이다. 일부 실시형태에서, IgG2/4 하이브리드 Fc는 IgG2 aa 118 내지 260 및 IgG4 aa 261 내지 447을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 H268Q, V309L, A330S, 및 P331S에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0280] IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 A330L, L234F; L235E, 또는 P331S; 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함한다.
- [0281] IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 S267E 및 L328F에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 C127S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0282] 본원에 제공된 항체의 임의의 것의 일부 실시형태에서, 변형된 항체 Fc는 IgG4 변형된 Fc이다. 일부 실시형태에서, IgG4 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, IgG4 변형된 Fc는 (예를 들어, 동일한 이소형의 야생형 Fc 영역에 비해) 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 EU 넘버링 규약에 따른 L235A, G237A, S229P, L236E(Reddy 등 *J Immunol* 164:1925-1933(2000)), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택된다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 L235A, G237A, 및 E318A를 추가로 포함할 수 있다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 S228P 및 L235E를 추가로 포함할 수 있다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG4 변형된 Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 S267E 및 L328F를 추가로 포함할 수 있다.
- [0283] IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG4 변형된 Fc는 항체 안정화를 개선시키기 위해 EU 넘버링 규약에 따른 S228P 돌연변이(Angal 등 *Mol Immunol.* 30:105-108 (1993)) 또는 (Peters 등 *J Biol Chem.* 287(29):24525-33 (2012))에 기재된 하나 이상의 돌연변이와 조합될 수 있다.

- [0284] IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, IgG4 변형된 Fc는 인간 혈청내 항체 반감기를 개선시키기 위한 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상(모두 포함))를 추가로 포함할 수 있다.
- [0285] IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L235E를 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S, F234A, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E430에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 S267E 및 L328F에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 C127S에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc의 임의의 것의 일부 실시형태에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0286] (7) 기타 항체 변형
- [0287] 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 항체는 유도체이다. "유도체"라는 용어는 아미노산(또는 핵산)의 삽입, 결실 또는 치환 이외의 화학적 변형을 포함하는 분자를 의미한다. 특정 실시형태에서, 유도체는 중합체, 지질, 또는 기타 유기 또는 무기 모이어티와의 화학적 결합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 공유 변형을 포함한다. 특정 실시형태에서, 화학적으로 변형된 항원 결합 단백질은 화학적으로 변형되지 않은 항원 결합 단백질보다 더 큰 순환 반감기를 가질 수 있다. 특정 실시형태에서, 화학적으로 변형된 항원 결합 단백질은 원하는 세포, 조직 및/또는 기관에 대한 개선된 표적화 능력을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 유도체 항원 결합 단백질은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 수용성 중합체 부착물을 포함하도록 공유 변형된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제4640835호, 제4496689호, 제4301144호, 제4670417호, 제4791192호 및 제4179337호를 참조한다. 특정 실시형태에서, 유도체 항원 결합 단백질은 모노메톡시-폴리에틸렌 글리콜, 텍스트란, 셀룰로오스, 에틸렌/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/무수 말레산 공중합체, 폴리 아미노산(단독 중합체 또는 랜덤 공중합체), 폴리-(N-비닐 피롤리돈)-폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 단독 중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올(예를 들어, 글리세롤) 및 폴리비닐 알코올, 뿐만 아니라 이러한 중합체의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 중합체를 포함한다.
- [0288] 특정 실시형태에서, 유도체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 서브유닛으로 공유적으로 변형된다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 수용성 중합체는 유도체의 하나 이상의 특정 위치, 예를 들어 아미노 말단에서 결합된다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 수용성 중합체는 유도체의 하나 이상의 측쇄에 무작위로 부착된다. 특정 실시형태에서, PEG는 항원 결합 단백질에 대한 치료 능력을 개선하기 위해 사용된다. 특정 실시형태에서, PEG는 인간화 항체에 대한 치료 능력을 개선하기 위해 사용된다. 이러한 특정 방법은 예를 들어 미국 특허 번호 제 6133426호에 논의되어 있으며, 이는 임의의 목적을 위해 참고로 본원에 포함된다.
- [0289] 펩타이드 유사체는 주형 펩타이드와 유사한 특성을 갖는 비-펩타이드 약물로서 약제학적 산업에서 일반적으로 사용된다. 이러한 유형의 비펩타이드 화합물을 "펩타이드 모방체" 또는 "펩타이드 모방체"라고 한다. Fauchere, *J. Adv. Drug Res.*, 15:29 (1986); 및 Evans 등 *J. Med. Chem.*, 30:1229 (1987), 이는 임의의 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다. 이러한 화합물은 종종 컴퓨터화된 분자 모델링의 도움으로 개발된다. 치료적으로 유용한 펩타이드와 구조적으로 유사한 펩타이드 모방체를 사용하여 유사한 치료 효과를 생성할 수 있다. 일반적으로, 펩타이드모방체는 인간 항체와 같은 패러다임 폴리펩타이드(즉, 생화학적 특성 또는 약리학적 활성을 갖는 폴리펩타이드)와 구조적으로 유사하지만, 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 $-CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ (시스 및 트랜스), $-COCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, 및 $-CH_2SO-$ 로부터 선택된 연결에 의해 선택적으로 대체된 하나 이상의 펩타이드 연결을 갖는다. 특정 실시형태에서 동일한 유형의 D-아미노산(예를 들어, L-리신 대신 D-리신)으로 컨센서스 서열의 하나 이상의 아미노산을 체계적으로 치환하여 보다 안정한 펩타이드를 생성할 수 있다. 또한, 컨

센서스 서열 또는 실질적으로 동일한 컨센서스 서열 변이를 포함하는 구속된 펩타이드는 당업계에 공지된 방법에 의해(Rizo and Gierasch *Ann. Rev. Biochem.*, 61:387 (1992), 임의의 목적을 위해 본원에 참조로 포함됨); 예를 들어, 펩타이드를 고리화하는 분자내 이황화 브릿지를 형성할 수 있는 내부 시스템인 잔기를 부가함으로써 생성될 수 있다.

[0290] 약물 접합은 생물학적 활성 세포독성(항암) 페이로드 또는 약물을 특정 종양 마커(예를 들어, 이상적으로는 종양 세포에서 또는 종양 세포에서만 발견되는 폴리펩타이드)를 특이적으로 표적화하는 항체에 커플링시키는 것을 포함한다. 항체는 이러한 단백질을 체내에서 추적하여 암세포 표면에 부착한다. 항체와 표적 단백질(항원) 사이의 생화학적 반응은 종양 세포에서 신호를 촉발하고, 이 신호는 세포독소와 함께 항체를 흡수하거나 내재화한다. ADC가 내재화되면, 세포독성 약물이 방출되어 암을 죽인다. 이러한 표적화로 인해, 이상적으로 약물은 부작용이 적고 다른 화학요법제보다 치료 범위가 더 넓다. 항체를 접합하는 기술은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Jane de Lartigue *OncLive* July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; 및 Ducry 등 *Bioconjugate Chemistry* 21 (1):5-13 (2010) 참조).

[0291] II. 핵산, 벡터 및 숙주 세포

[0292] 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 예를 들어, 미국 특허 번호 제4816567호에 기재된 바와 같은 제조법 방법 및 조성물을 사용하여 생성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 임의의 것을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 V_L 을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항-MerTK 항체의 V_H 를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 일부 실시형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 또한 제공된다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 V_L 을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 V_H 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 V_L 을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 V_H 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이에 의해 형질도입된다). 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 진핵생물, 예를 들어 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프성 세포(예를 들어, YO, NS0, Sp20 세포)이다. 본 개시내용의 숙주 세포는 또한 단리된 세포, 시험관내 배양된 세포, 및 생체의 배양된 세포를 제한 없이 포함한다.

[0293] 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 제조 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에 항-MerTK 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 본 개시내용의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 후속적으로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 회수된다.

[0294] 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 제조법 생산을 위해, 항-MerTK 항체를 암호화하는 핵산이 단리되고 숙주 세포에서의 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터에 삽입된다. 이러한 핵산은 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 통상적인 절차를 사용하여 쉽게 단리되고 시퀀싱될 수 있다.

[0295] 본 개시내용의 임의의 항-MerTK 항체, 또는 본원에 기재된 폴리펩타이드(항체 포함)의 세포-표면 발현 단편 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 적합한 벡터는 클로닝 벡터 및 발현 벡터를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나, 당업계에서 이용가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하고자 하는 숙주 세포에 따라 다양할 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자가-복제 능력이 있고, 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 보유할 수 있고/있거나, 벡터를 포함하는 클론을 선택하는 데 사용될 수 있는 마커를 위한 유전자를 운반할 수 있다. 적합한 예에는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어 pUC18, pUC19, Bluescript(예를 들어, pBS SK+) 및 이의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNA, 및 서틀 벡터, 예컨대 pSA3 및 pAT28이 포함된다. 이들 및 기타 많은 클로닝 벡터는 BioRad, Strategene 및 Invitrogen과 같은 상용 공급업체에서 입수할 수 있다.

[0296] 항체-암호화 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 필요하지 않을 때 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현을 위해(예를 들어, 미국 특허 번호 제5648237호, 제5789199호, 및 제5840523호. 발현 후, 항체는 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고

추가로 정제될 수 있다.

- [0297] 원핵생물에 추가하여, 사상 진균 또는 효모와 같은 진핵 미생물은 또한 글리코실화 경로가 "인간화"되어, 부분적으로 또는 완전히 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체의 생산을 초래하는 진균 및 효모 균주를 포함하는, 항체-암화화 벡터에 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다(예를 들어, Gerngross *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); 및 Li 등 *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).
- [0298] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 유기체(무척추동물 및 척추동물)로부터 유래될 수 있다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 특히 *스포도페르다 프루기페르다(Spodoptera frugiperda)* 세포의 형질감염을 위해 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는 수많은 바쿨로바이러스 균주가 확인되었다. 식물 세포 배양물은 또한 숙주로서 이용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 제5959177호, 제6040498호, 제6420548호, 제7125978호, 및 제6417429호, 트랜스제닉 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 기술함).
- [0299] 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7); 인간 배아 신장 계통(예를 들어, Graham 등 *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르토리 세포(예를 들어, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부암 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; 베팔로 래트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유선 종양(MMT 060562); 예를 들어 Mather 등 *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같은 TRI 세포, MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 기타 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR-CHO 세포를 포함하는 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포(Urlaub 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예컨대 Y0, NS0 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토는 예를 들어, Yazaki 및 Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참조한다.

[0300] III. 약제학적 조성물/제형

[0301] 본 개시내용의 항-MerTK 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 약제학적 제형이 본원에서 제공된다.

[0302] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 바람직하게는 사용된 투여량 및 농도에서 수혜자에게 무독성이다. 생체내 투여에 사용되는 약제학적 조성물 및/또는 약제학적 제형은 멸균될 수 있다. 이것은 예를 들어 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성된다.

[0303] 본원에 제공된 약제학적 조성물 및/또는 약제학적 제형은 예를 들어 암을 치료하기 위한 약제로서 유용하다.

[0304] IV. 치료 용도

[0305] 본원에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 갖는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0306] MerTK의 이소성 또는 발현이 다양한 종양에서 관찰되었으며; MerTK의 과발현 및 활성화는 림프성 백혈병, 림프종, 선종, 흑색종, 위암, 전립선암 및 유방암과 관련이 있으며; MerTK 과발현은 전이와 관련이 있다. (Schlegel 등, 2013, *J Clin Invest*, 123:2257-2267; Tworowski 등, 2013, *Pigment Cell Melanoma*, 26:527-541; Yi 등, 2017, *Oncotarget*, 8:96656-96667; Linger 등, 2013, *Blood*, 122:1599-1609; Lee-Sherick 등, 2013, *Oncogene*, 32:5359-5368; Brandao 등, 2013, *Blood Cancer*, 3:e101; Xie 등, 2015, *Oncotarget*, 6:9206-9219; Shi 등, 2018, *J Hematology & Oncology*, 11:43). 따라서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체로 MerTK의 활성을 조절하는 것은 암을 치료하는 효과적인 수단이다.

[0307] 특정 양태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체, 또는 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체의 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-MerTK 항체는 식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이

방법은 대상체에게 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-MerTK 항체는 M1-유사 대식세포 분극을 유도한다.

[0308] 일부 실시형태에서, 암은 육종, 방광암, 유방암, 결장암, 자궁내막암, 신장암, 신암, 백혈병, 폐암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 위암, 갑상선암, 자궁암, 간암, 자궁경부암, 고환암, 편평세포암, 신경교종, 교모세포종, 선종 및 신경모세포종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 다형성 교모세포종, 방광 암종 및 식도 암종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 삼중-음성 유방 암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 원발성 종양일 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 임의의 상기 유형의 암으로부터 유래된 제2 부위의 전이성 종양일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는데 유용하며, 여기서 암은 MerTK를 발현한다.

[0309] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 관문 억제제로서 작용하는 하나 이상의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 억제성 면역 관문 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체, 및/또는 또 다른 표준 또는 연구용 항암 요법을 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 억제성 관문 분자는 PD1, PD-L1, 및 PD-L2로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 억제성 관문 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 본 개시내용의 항-MerTK 항체와 조합하여 투여된다.

[0310] 일부 실시형태에서, 억제성 관문 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 및 항-PD-1 항체로부터 선택된다.

[0311] 일부 실시형태에서, 대상체 또는 개체는 포유동물이다. 포유동물에는 가축(예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예를 들어, 인간 및 비인간 영장류, 예컨대 원숭이), 토끼 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체 또는 개체는 인간이다.

[0312] V. 진단 용도

[0313] 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항-MerTK 항체 중 임의의 것은 샘플 또는 개체에서 MerTK의 존재를 검출하는 데 유용하다. 본원에 사용된 용어 "검출"은 정량적 또는 정성적 검출을 포함한다. 개체 또는 개체로부터 유래된 조직 샘플에서 MerTK의 검출과 같은 진단 목적을 위해 본 개시내용의 항체를 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 조직 샘플은 식세포(예를 들어, 대식세포, 수지상 세포), 종양 조직, 암세포 등이다.

[0314] 검출 방법은 항원-결합 항체의 정량을 포함할 수 있다. 생물학적 샘플에서 항체 검출은 면역형광 현미경, 면역세포화학, 면역조직화학, ELISA, FACS 분석, 면역침전 또는 마이크로-양전자 방출 단층촬영을 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법으로 수행할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항체는 예를 들어 ¹⁸F로 방사성표지되고, 후속적으로 마이크로-양전자 방출 단층촬영 분석을 이용하여 검출된다. 항체-결합은 또한 양전자 방출 단층촬영(PET), X선 컴퓨터 단층촬영, 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 컴퓨터 단층촬영(CT) 및 컴퓨터 축 단층촬영(CAT)과 같은 비침습적 기술에 의해 환자에서 정량화될 수 있다.

[0315] VI. 제조 물품

[0316] 본원에 기재된 항-MerTK 항체를 포함하는 제조 물품(예를 들어, 키트)이 본원에 제공된다. 제조 물품은 본원에 기술된 항체를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 용기는 바이알, 병, 자르(jar), 가요성 포장(예를 들어, 밀봉된 Mylar 또는 플라스틱 백) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 포장일 수 있다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중 용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다.

[0317] 일부 실시형태에서, 키트는 제2 작용제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 작용제는 약제학적으로 허용가능한 완충제 또는 희석제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 작용제는 약제학적으로 활성인 작용제이다.

[0318] 임의의 제조 물품의 일부 실시형태에서, 제조 물품은 본 개시내용의 방법에 따른 사용 지침서를 추가로 포함한다. 지침서에는 일반적으로 의도된 치료에 대한 투여량, 투여 일정 및 투여 경로에 대한 정보가 포함된다. 일부 실시형태에서, 이러한 지침은 본 개시내용의 임의의 방법에 따른, 질환, 장애 또는 상해, 예를 들어 암을 갖는 개체를 치료하기 위한 본 개시내용의 단리된 항체(예를 들어, 본원에 기재된 항-MerTK 항체)의 투여에 대한 설명을 포함한다. 일부 실시형태에서, 지침서는 항-MerTK 항체 및 제2 작용제(예를 들어, 제2 약제학적 활성제)의 사용에 대한 지침서를 포함한다.

[0319] 본 개시내용은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전하게 이해될 것이다. 그러나, 그것들은 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 개시내용 전체에 걸친 모든 인용은 참고로 명시적으로 포함된다.

[0320] 실시예

[0321] 실시예 1: His-접합 및 류린 Fc-접합 MerTK 폴리펩타이드의 생산

[0322] 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 생성 및 특징화에 사용하기 위한 폴리His 또는 TEVS/트롬빈/류린 IgG2a-Fc 태그된 융합 단백질을 함유하는 인간, 사이노 및 류린 MerTK 폴리펩타이드를 다음과 같이 생성하였다. 인간 MerTK (서열번호 2), 사이노 MerTK(서열번호 3), 및 류린 MerTK(서열번호 4)의 세포외 도메인(ECD)을 암호화하는 핵산을 각각 폴리His Fc 태그 또는 TEVS/트롬빈/류린 IgG2a Fc 태그를 함유할 뿐만 아니라 이중 신호 펩타이드를 암호화하는 핵산을 함유하는 포유동물 발현 벡터 내로 클로닝하였다.

[0323] 인간 MerTK, 인간 MerTK 세포외 도메인, 사이노 MerTK 세포외 도메인, 및 류린 MerTK 세포외 도메인의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다.

[0324] 인간 MerTK 아미노산 서열(서열번호 1):

MGPAPLPLLLGLFLPALWRRATEAREEAKPYPLFPGPFPGSLQTDHTPLLSLPHASGYQPALMFS
PTQPGRPHTGNVAIPQVTSVESKPLPPLAFKHTVGHILSEHKGVKFNCSISVPNIYQDTTISWWKD
GKELLGAHHAITQFYPPDEVTAAIASFSITSVQRSNDSYICKMKINNEEIVSDPIYIEVQGLPHFTK
QPESMNVTRNTAFNLTCQAVGPPEPVNIFWVQNSSRVNEQPEKSPSVLTPVGLTEMAVFSCEAH
NDKGLTVSKGVQINIKAIKPSPTPEVSIRNSTAHSILISWVPGFDGYSPFRNCSIQVKEADPLSNGSV
MIFNTSALPHLYQIKQLQALANYSIGVSCMNEIGWSAVSPWILASTTEGAPSVAPLNVTVFLNESS
DNVDIRWMKPPTKQQDGELVGYRISHVWQSAGISKELLEEVGQNGSRARISVQVHNATCTVRIA
AVTRGGVGPFSDPVKIFIPAHGWVDYAPSSTPAPGNADPVLIIIFGCFCGFIGLILYISLAIRKRVQ
ETKFGNAFTEEDSELVNYIAKKSFCRRAIELTLHSLGVSEELQNKLEDVVIDRNLILGKILGE
FGSVMENGLKQEDGTSKLVAVKTMKLDNSSQREIEEFLSEAACMKDFSHPNVIRLLGVCIEMSS
QGIPKPMVILPFMKYGDHLYLLYSRLETGPKHIPLQTLKFMVDIALGMEYLSNRNLFHRDLAA
RNCMLRDDMTVCVADFGLSKKIYSGDYRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVYTSKSDVWAFGVT
MWEIATRGMTPYPGVQNHMYDYLHGHRLKQPEDCLDELYEIMYSCWRTDPLDRPTFSVLRL
QLEKLLESPLDVRNQADVIVNTQLLESSEGLAQGSTLAPLDLNIDPDSIIASCTPRAAISVVTAEV
HDSKPHEGRYILNGGSEEWEDLTSAPSAAVTAEKNSVLPGERLVRNGVSWSHSMLPLGSSLPD
ELLFADDSSSEGSEVLM

[0325]

[0326] 인간 MerTK ECD 아미노산 서열(서열번호 2):

MGPAPLPLLLGLFLPALWRRATEAREEAKPYPLFPGPFPGSLQTDHTPLLSLPHASGYQPALMFS
PTQPGRPHTGNVAIPQVTSVESKPLPPLAFKHTVGHILSEHKGVKFNCSISVPNIYQDTTISWWKD
GKELLGAHHAITQFYPPDEVTAAIASFSITSVQRSNDSYICKMKINNEEIVSDPIYIEVQGLPHFTK
QPESMNVTRNTAFNLTCQAVGPPEPVNIFWVQNSSRVNEQPEKSPSVLTPVGLTEMAVFSCEAH
NDKGLTVSKGVQINIKAIKPSPTPEVSIRNSTAHSILISWVPGFDGYSPFRNCSIQVKEADPLSNGSV
MIFNTSALPHLYQIKQLQALANYSIGVSCMNEIGWSAVSPWILASTTEGAPSVAPLNVTVFLNESS
DNVDIRWMKPPTKQQDGELVGYRISHVWQSAGISKELLEEVGQNGSRARISVQVHNATCTVRIA
AVTRGGVGPFSDPVKIFIPAHGWVDYAPSSTPAPGNADPVLII

[0327]

[0328] 사이노 MerTK ECD 아미노산 서열(서열번호 3):

MGLAPLPLPLLLGLFLPALWSRAITEAREEAKPYPLFPGLPGSLQTDHTSLLSLPHTSGYQPALM
FSPTQPGRPYTGNVAIPRVTSAGSKLLPPLAFKHTVGHILSEHKDKVFNCSISVPNIYQDTTISWW
KDGKELLGAHHAITQFYPPDDEVTAIIASFSTSVQRSDNGSYICKMKINNEEIVSDPIYIEVQGLPHF
TKQPESMNVTRNTAFNLTCQAVGPPEPVNIFWVQNSSRVNEQPEKSPSVLTVPGLTEMAVFSCE
AHNDKGLTVSKGVQINIKAIKSPTEVSIHNSTAHSLISWVPGFDGYSPFRNCSVQVKEVDPLSNG
SVMIFNTSASPHMYQIKQLQALANYSIGVSCMNEIGWSAVSPWILASTTEGAPSVAPLNVTVFLN
ESRDNDIRWMKPLTKRQAGELVGYRISHVWQSAGISKELLEEVGQNNRAQISVQVHNATCTV
RIAAVTKGGVGPFSDPVKIFIPAHGWVDHAPSSTPAPGNADPVLII

[0329]

[0330] 뮤린 MerTK ECD 아미노산 서열(서열번호 4):

MVLAPLLGLLLLPLALWSGGTAEKWEETELDQLFSGPLPGRPLPVNHRPFSAPHSSRDQLPPPQTG
RSHPAHTAAPQVTSTASKLLPPVAFNHTIGHIVLSEHKNVKFNCSINIPNTYQETAGISWWKDGK
ELLGAHHSITQFYPPDEEGVSIIALFSIASVQRSDNGSYFCKMKVNNREIVSDPIYVEVQGLPYFIKQ
PESVNVTRNTAFNLTCQAVGPPEPVNIFWVQNSSRVNEKPERSPSVLTVPGLTETAVFSCEAHND
KGLTVSKGVHINIKVIPSPTEVHILNSTAHSLVSWVPGFDGYSPQNCSIQVKEADRLSNGSVM
VFNTSASPHLYEIQQLQALANYSIAVSCRNEIGWSAVSPWILASTTEGAPSVAPLNITVFLNESNNI
LDIRWTKPKIKRQDGLVGYRISHVWESAGTYKELSEEVSQNGSWAQIPVQIHNATCTVRIAAIT
KGGIGPFSEPVNIIPEHSEKVDYAPSSTPAGNTDSM

[0331]

[0332] 인간, 사이노, 및 뮤린 MerTK 핵산 융합 작제물을 HEK293 세포에 일시적으로 형질감염시켰다. 제조사의 지시에 따라 Mabselect 수지(GE Healthcare, Cat# 17519902)를 사용하여 세포의 상청액으로부터 재조합 융합 폴리펩타이드를 정제하였다. 추가적으로, 상업적으로 이용가능한 DDDK-태그된 인간 MerTK 융합 폴리펩타이드(Sino Biological, Wayne, PA, Cat# 10298-HCCH) 또는 인간 IgG1 Fc-태그된 뮤린 MerTK 융합 단백질(R&D systems, Minneapolis, MA, Cat# 591-MR-100)은 또한 이하에 설명된 바와 같이 항-MerTK 항체 특징화에 사용하였다.

[0333] **실시예 2: CHO 세포주를 과발현하는 인간 및 뮤린 MerTK의 생성**

[0334] 인간 MerTK 및 뮤린 MerTK 과발현 CHO 세포주를 다음과 같이 제조하였다. 인간 MerTK 오픈 리딩 프레임(ORF) 클론 렌티바이러스 입자(Cat# RC215289L4V) 및 마우스 MerTK ORF 클론 렌티바이러스 입자(Cat# MR225392L4V)(Origene, Rockville, MD)(둘 모두 mGFP 태그됨)는 각각 CHO-K1을 과발현하는 인간 MerTK 및 CHO-K1 안정 세포주 생성을 과발현하는 뮤린 MerTK를 제조하는 데 사용하였다.

[0335] CHO 세포를 80% 초과 융합될 때까지 10% FBS(Gibco)를 함유하는 F12-K 배지(ATCC, Cat# ATCC 30-2004)에서 배양하였다. 이어서, 세포를 트립신 완충액(0.25% EDTA/트립신, Gibco, Cat# 25200056)으로 해리하고, 인간 또는 뮤린 MerTK 렌티바이러스 작제물로 형질도입하기 24시간 전에 6-웰 플레이트에 70~80% 융합으로 플레이트하였다. 다음 날, 세포를 4℃에서 2시간 동안 렌티바이러스 입자와 함께 인큐베이션한 다음, 플레이트를 37℃, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 2일 후, 퓨로마이신(Invivogen, San Diego, CA, Cat# ant-pr-1)을 선택을 위해 첨가하고; 선택된 퓨로마이신-내성 세포는 후속 사용을 위해 세포 회수 동결 배지(Gibco, Cat# 12648010)에서 동결시켰다.

[0336] 이들 세포주의 FACS 분석을 위해, 상기 기재된 바와 같이 생성된 인간 MerTK 과발현 CHO 세포(CHO-huMerTK OE 세포) 및 마우스 MerTK 과발현 CHO 세포(CHO-muMerTK OE 세포)를 96-웰 U-바닥 플레이트에서 웰당 1~2x10⁵개의 세포로 플레이트하고, 시판 마우스 항-인간 MerTK 단일클론 항체(BioLegend, 클론: 590H11G1E3, Cat# 367608, San Diego, CA) 또는 시판 래트 항-마우스 MerTK 단일클론 항체(ThermoFisher, 클론: DS5MMER, Cat# 12-5751-82)와 함께 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 빙냉 FACS 완충액(2% FBS+PBS)으로 2회 세정한 다음, APC-접합 염소 항-마우스 항체(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, Cat#115-606-071) 또는 염소-항-래트 항체(Jackson ImmunoResearch, Cat#112-606-071)와 함께 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 2차 항체 인큐베이션 후, 세포를 빙냉 FACS 완충액으로 세척한 다음, 0.25 μl/웰 프로피디움 요오드화물(BD, Cat#556463)을 함유하는 50~200 μl의 FACS 완충액의 최종 부피에 재현탁시켰다. FACS CantoII 시스템(BD Biosciences)을 사용하여 분석을 수행하였다.

[0337] 생성된 인간 MerTK 및 뮤린 MerTK 과발현 CHO 세포주를 하기에 기재된 바와 같이 항-MerTK 항체를 특징화하기

위한 후속 연구에 사용하였다.

[0338] **실시예 3: MerTK 발현 프로파일**

[0339] MerTK 발현은 U937 세포(ATCC CRL-1593.2; 인간 대식세포 세포주), SK-MEL-5 세포(ATCC HTB-70; 인간 흑색종 세포주), A375 세포(ATCC CRL-1619; 인간 흑색종 세포주), THP-1 세포(ATCC TIB-202; 인간 단핵구 유사 세포주), CHO-huMerTK OE 세포, 인간 단핵구, 인간 단핵구-유래 대식세포 및 인간 단핵구-유래 수지상 세포를 비롯한 다양한 인간 세포 유형 및 조직에서 조사하였다. 추가로, MerTK 발현은 이하에 요약된 바와 같이 인간 종양 샘플로부터 수득된 인간 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포에서 조사하였다.

[0340] RosetteSep 단핵구 단리 항체 칩(StemCell Technologies)을 사용하여 건강한 인간 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 단핵구를 단리하였다. 단리된 인간 단핵구는 50 ng/mL M-CSF(PeproTech)를 사용하여 인간 대식세포로 분화되거나, 100 ng/mL GM-CSF 및 100 ng/mL IL-4(PeproTech)를 사용하여 인간 수지상 세포(DC)로 분화되었다. 인간 대식세포 또는 인간 수지상 세포를 상업적으로 이용 가능한 형광색소-접합된 항-인간 MerTK 항체(BioLegend, 클론 590H11G1E3)와 함께 암실에서 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 FACS 완충액(PBS + 2% FBS, 2 mM EDTA)에서 2회 세척하고, BD FACS CantoII 시스템을 사용하여 세포 표면 상의 MerTK 발현 분석을 수행하였다.

[0341] 도 1은 인간 골수 세포(즉, 수지상 세포, 대식세포) 상에서의 인간 MerTK 발현의 FACS 분석 결과를 보여준다. 도 1에 도시된 바와 같이, 2개의 다른 인간 공여자의 수지상 세포(DC)와 대식세포는 항-MerTK 항체 반응성을 나타내어, 이들 세포가 그들의 세포 표면 상에서 MerTK를 발현함을 나타낸다. 도 2는 A375 세포, THP-1 세포, U937 세포, SK-MEL-5 세포 및 CHO-huMerTK OE 세포를 비롯한 다양한 세포주 상에서의 인간 MerTK 발현의 FACS 분석 결과를 나타낸다. 도 2에 도시된 바와 같이, U937 세포, SK-MEL-5 세포 및 CHO-huMerTK OE 세포는 항-MerTK 항체 반응성을 나타내어, 이들 세포주가 세포 표면 상에서 MerTK를 발현함을 나타낸다.

[0342] 종양 샘플에서 얻은 다양한 골수 세포 유형(예를 들어, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포) 상에서의 MerTK 발현 분석을 위해, 다음 실험을 수행하였다. 인간 대상체로부터 얻은 다양한 종양(난소, 간 및 자궁내막암) 샘플을 메스를 사용하여 작은 조각으로 자르고 효소 믹스가 포함된 GentleMACS C 튜브(Miltenyi Biotec, Sunnyvale, CA)로 옮겼다. 샘플은 제조업체의 프로토콜에 따라 GentleMACS(Miltenyi Biotec)에서 해리되었다. 해리 후, 세포를 FACS 염색 전에 100 µm 필터를 통해 여과하였다. 그런 다음, 샘플을 Aqua Live Dead(Thermo Scientific, Cat# L34957) 및 항-인간 CD16(클론 3G8, BioLegend, Cat# 302002), 항-인간 CD32(클론 AT10, Thermo Scientific, Cat# MA1-81191) 및 항-인간 CD64(클론 10.1, BioLegend, Cat# 305002) 항체의 혼합물로 4℃에서 30분 동안 염색하였다.

[0343] FACS 완충액으로 세척한 후, 세포를 FACS 분류 및 분석을 위해 4℃에서 30분 동안 다음 항체로 염색하였다: CD45-Alexa Fluor 700(클론 HI30, BioLegend, Cat# 304024), 항-인간 CD3-APCCy7(클론 OKT3, BioLegend, Cat# 317342), 항-인간 HLA-DR-BV711(클론 L243, BioLegend, Cat# 307644), 항-인간 CD15-BV605(클론 W6D3, BioLegend, Cat# 323032), 항-인간 CD14-BUV395(클론 MoP9, BD bioscience, Cat# 563561), 항-인간 CD19-BV650(클론 HIB19, BioLegend, Cat# 302238), 항-인간 CD56-PE Dazzle 594(클론 HCD56, BioLegend, Cat# 318348), 항-인간 CD1c-PerCPy5.5(클론 L161, BioLegend, Cat# 331514), 항-인간 CD206-PECy5(클론 15-2, BioLegend, Cat# 321108), 및 항-인간 MerTK-BV421(클론 590H11G1E3, BioLegend, Cat# 367604). 세포를 FACS 완충액으로 세척하고, BD FACS Fortessa X20에서 획득했다. 모든 FACS 데이터는 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 단핵구(CD45+CD3-CD14+로 정의 및 게이트됨), 대식세포(CD45+CD3-CD14+CD206+로 정의 및 게이트됨), 및 수지상 세포(CD45+CD3-CD14-CD56-HLA-DR+CD1c+로 정의 및 게이트됨)가 확인되었다.

[0344] 도 3에 도시된 바와 같이, MerTK 발현은 건강한 인간 대상체로부터의 말초혈 단핵 세포(PBMC)로부터 수득된 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포에서의 FACS 분석에 의해 관찰되었다. MerTK 발현은 또한 인간 대상체로부터 얻은 난소암, 간암 및 자궁내막암에서 얻은 종양-유래 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포에서 관찰되었다.

[0345] 종합하면, 이 데이터는 MerTK 발현이 다양한 인간 세포 및 인간 세포주, 건강한 인간 대상체로부터 단리된 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포, 및 인간 난소, 간 및 자궁내막암 종양 조직에서 얻은 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포에서 검출되었음을 보여주었다.

[0346] **실시예 4: 항-MerTK 하이브리도마 항체의 생성**

[0347] MerTK에 대한 항체를 얻기 위해, 항-MerTK 하이브리도마를 생성하기 위해 다음과 같은 실험을 수행하였다. BALB/c 마우스(Charles River Laboratories, Wilmington, MA) 또는 MerTK 녹아웃(KO) 마우스(Jackson

Laboratories, Bar Harbor, ME)를 보조제를 포함하거나 포함하지 않는 인간, 사이노 및 마우스 MerTK(실시예 1에서 상기 기재된 바와 같이 수득됨)의 정제된 세포외 도메인 폴리펩타이드의 피하 또는 복강내 주사에 의해 주 2회 면역화하였다. 4주 동안 총 8번의 주사를 맞았다. 최종 주사 3일 후, 하이브리도마 세포주 생성을 위해 마우스로부터 비장 및 림프절을 수확하였다.

[0348] 면역화된 마우스의 비장 및 림프절에서 림프구를 단리한 다음, 전기 융합(Hybrimmune, BTX, Holliston, MA)을 통한 P3X63Ag8.653(CRL-1580, American Type Culture Collection, Rockville, MD) 또는 SP2/mIL-6(CRL-2016, American Type Culture Collection, Rockville, MD) 마우스 골수종 세포와 융합시키고, Clonacell-HY 배지 C(STEMCELL Technologies, Vancouver, BC, Canada, Cat# 03803)에서 밤새 37℃, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 다음 날, 융합된 세포를 원심분리하고, 항-마우스 IgG Fc-FITC(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)와 함께 Clonacell-HY 배지 C 10 ml에 재현탁한 다음, HAT 성분들을 함유하는 메틸셀룰로오스-기반 Clonacell-HY 배지 D(STEMCELL Technologies, Cat# 03804) 90 ml와 함께 부드럽게 혼합하였다. 세포를 Nunc OmniTrays(Thermo Fisher Scientific, Rochester, NY)에 플레이팅하고, 7일 동안 37℃, 5% CO₂에서 성장하도록 두었다. 그런 다음, 형광성 콜로니를 선택하고, Clonepix 2(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 사용하여 Clonacell-HY 배지 E(STEMCELL Technologies, Cat# 03805)를 함유하는 96-웰 플레이트로 옮겼다. 총 1,728개의 IgG-분비 하이브리도마 클론을 선택하였다. 배양 6일 후, 하이브리도마로부터의 조직 배양 상청액을 하기 기재된 바와 같이 인간 또는 마우스 MerTK에 결합하는 특이성에 대해 FACS 분석에 의해 스크리닝하였다.

[0349] **실시예 5: FACS에 의한 항-MerTK 항체 하이브리도마 상청액의 스크리닝**

[0350] 상기 기재된 바와 같이 수득된 1,728개의 하이브리도마로부터의 하이브리도마 배양 상청액을 인간 MerTK를 안정적으로 과발현하는 CHO 세포(CHO-huMerTK OE 세포) 또는 안정적으로 과발현하는 마우스 MerTK(CHO-muMerTK OE 세포)(상기 기재된 바와 같이 생성됨), 및 CHO 모 세포; U937 세포(ATCC CRL-1593.2), SK-MEL-5 세포(ATCC HTB-70)(인간 MerTK를 내인적으로 발현함), J774A.1 세포(ATCC TIB-67)(마우스 MerTK를 내인적으로 발현함), 및 A375 세포(ATCC CRL-1619)를 비롯한 다양한 세포 유형에서 MerTK에 결합하는 능력에 대해 스크리닝하였다. MerTK의 발현이 없거나 최소인 THP-1 세포(ATCC TIB-202)는 이 실험에서 비-MerTK 발현 음성 대조군 세포로 사용되었다.

[0351] 하이브리도마 세포 배양 상청액의 스크리닝을 위해, 다중화된 FACS 실험 설계를 사용하여 이들 다중 세포주에 대한 항-MerTK 항체의 결합을 결정하였다. 간단히 말해서, CellTrace 세포 증식 염료 CFSE 및 Violet(각각 ThermoFisher, Cat#C34554 및 Cat#34557)의 다양한 농도 및 조합으로 세포를 염색하여 고유하게 바코드화된 세포 집단을 생성했다. 각 바코드 세포 유형의 70,000개 세포를 96-웰 U-바닥 플레이트에 분취하고, 50 µl의 하이브리도마 세포 배양 상청액 또는 5 µg/ml의 상업적으로 입수 가능한 정제된 마우스 항-인간 MerTK 단일클론 항체(BioLegend, Cat# 367602; 양성 항-MerTK 항체로 제공)와 함께 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 다양한 MerTK 발현 세포 유형과 함께 이 1차 항-MerTK 하이브리도마 상청액 인큐베이션 후, 상청액을 원심분리를 통해 제거하고, 세포를 175 µl의 빙냉 FACS 완충액(PBS + 1% FBS + 2 mM EDTA)으로 2회 세척하고, 이어서, 세포를 항-마우스 IgG Fc-알로피코시아닌(APC)(Jackson Labs, Cat# 115-136-071)(1:1000으로 희석)과 함께 얼음 위에서 20분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 이 2차 항체 인큐베이션 후, 세포를 다시 빙냉 FACS 완충액으로 2회 세척하고, 0.25 µl/웰 프로피디움 요오드화물(BD Biosciences, Cat#556463)을 함유하는 30 µl의 FACS 완충액의 최종 부피에 재현탁시켰다. 세포에 대한 결합 강도는 FACS Canto 시스템(BD Biosciences)을 사용하여 분석하였으며, 분류 게이트는 죽은(즉, 요오드화 프로피디움-양성) 세포를 배제하기 위해 드로잉되었다. 각각의 바코드화된 세포 집단에 대한 APC 평균 형광 강도(MFI)의 비율은 테스트된 각 항-MerTK 하이브리도마 상청액에 대해 결정되었다.

[0352] 이 특이적 하이브리도마 상청액 스크린으로부터, 부모 또는 음성 대조군 세포 유형에서 관찰된 결합에 비해 인간 또는 마우스 MerTK를 안정적으로 과발현하거나 내인적으로 발현하는 세포에 대한 결합(MFI에 의해 결정됨)에서 2배 초과를 나타내는 총 308개의 항-MerTK 하이브리도마 클론이 확인되었다. 이 스크린을 사용하여 확인된 항-MerTK 항체는 하기에 기술된 바와 같이 추가로 특징화되었다.

[0353] **실시예 6: 제조된 MerTK 단백질 결합 분석에 의한 항-MerTK 항체 하이브리도마 상청액의 스크리닝**

[0354] 상기 기재된 바와 같이 수득된 1,728개의 하이브리도마로부터의 하이브리도마 배양 상청액을 관련 없는 His-태그된 대조군 단백질에 대한 결합과 비교하여 폴리His-태그된 인간, 사이노 및 마우스 MerTK(실시예 1에서 상기 기재된 바와 같이 제조됨)에 결합하는 능력에 대해 스크리닝하였다. 간단히 말해서, 96-웰 폴리스티렌 플레이트

를 4℃에서 밤새 코팅 완충액(0.05M 탄산 완충액, pH 9.6, Sigma, Cat# C3041)에서 인간, 사이노 또는 마우스 폴리-His-태그된 MerTK 폴리펩타이드 1 µl/ml로 코팅하였다. 그런 다음, 코팅된 플레이트를 ELISA 희석제(PBS + 0.5% BSA + 0.05% Tween20)로 1시간 동안 차단하고, PBST(PBS + 0.05% Tween20, Thermo 28352) 300 µl로 3회 세척하였다. 하이브리도마 세포 배양 상청액 또는 2개의 시판되는 정제된 마우스 항-인간 MerTK 단일클론 항체(BioLegend Cat# 367602; R&D Cat# MAB8912)를 각 웰에 첨가하였다(50 µg/웰). (실온, 진탕과 함께) 30분 인큐베이션 후, 플레이트를 300 µl의 PBST로 3회 세척하였다. 항-마우스 IgG Fc-HRP(Jackson Immunoresearch, Cat# 115-035-071) 2차 항체를 ELISA 희석액에 1:5000으로 희석하고, 각 웰에 50 µl/웰로 첨가하고, 실온에서 30분 동안 진탕하면서 인큐베이션하였다. 최종 세척 세트(PBST 중 3x300 µl) 후, 50 µl/웰의 TMB 기질(BioFfx, Cat#TMBW-1000-01)을 웰에 첨가했다. 그 다음, 50 µl/웰의 정지 용액(BioFfx, Cat#BSTP-1000-01)으로 5-10분 후에 반응을 켜쳤다. 켜친 반응 웰은 GEN5 2.04 소프트웨어를 사용하는 BioTek Synergy 마이크로플레이트 리더(Microplate Reader)로 650 nm에서 흡광도에 대해 검출되었다. 이 하이브리도마 상청액 스크린으로부터, 배경에 비해 재조합 MerTK에 대한 결합에서 10배 초과를 나타내는 총 326개의 항-MerTK 하이브리도마 클론이 확인되었다. 이 스크린을 사용하여 확인된 항-MerTK 항체는 하기에 기술된 바와 같이 추가로 특징화되었다.

[0355] **실시예 7: 항-MerTK 하이브리도마 상청액을 사용한 MerTK 리간드 Gas6 및 리간드 ProS 차단 분석**

[0356] 상기 기재된 바와 같이 확인된 항-MerTK 항체 하이브리도마 상청액을 ELISA에 의해 인간 MerTK에 대한 인간 Gas6 리간드의 결합을 차단하고/하거나 인간 ProS 리간드의 결합을 차단하는 능력에 대해 평가하였다. 간단히 말해서, 토끼 항-인간 IgG 항체(Jackson ImmunoResearch, Cat#309-005-008)를 4℃에서 밤새 고단백질 결합 플레이트 상에 2 µg/ml로 코팅하였다. PBS 중 0.05% Tween20으로 3회 세척한 후, PBS 중 5% BSA를 1시간 동안 첨가하였다. 재조합 인간 MerTK-인간 Fc 키메라 단백질(R&D 시스템, Cat#391-MR-100)을 2 µg/ml로 1시간 동안 첨가하고, 플레이트를 세척한 후 40 µl의 항-MerTK 하이브리도마 상청액 및 40 µl의 His 태그-접합 재조합 Gas6(R&D 시스템, Cat# 885-GSB-050)을 3 µg/ml로 첨가하거나, His 태그-접합 재조합 ProS(R&D 시스템, Cat#9489-PS-100)를 20 µg/ml로 첨가하였다. 1시간 동안 추가 인큐베이션 후, 플레이트를 세척하고 HRP-접합된 항-6x His 태그된 항체(Abcam, Cambridge, MA, Cat# ab1187)와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음, 플레이트를 세척하고 HRP 기질인 TMB를 첨가하여 플레이트를 현상했다. 50 µl 2N H₂SO₄를 첨가하여 반응을 중단시키고, 분광광도계(BioTek)를 사용하여 OD를 측정하였다.

[0357] 총 308개의 항-MerTK 하이브리도마 상청액 클론을 Gas6을 차단하고/하거나 MerTK에 결합하는 ProS 리간드를 차단하는 능력에 대해 스크리닝하였다. 29개의 항-MerTK 하이브리도마 클론이 재조합 인간 MerTK 단백질에 대한 ProS 리간드와 Gas6 리간드 모두가 결합하는 것을 차단하였다. 145개의 항-MerTK 하이브리도마 클론은 인간 MerTK 단백질에 대한 ProS 리간드의 결합만을 차단했고, 재조합 인간 MerTK 단백질에 대한 Gas6 리간드의 결합을 차단하지 않았다. 이 분석에 의해 스크리닝된 308개의 항-MerTK 하이브리도마 클론의 나머지는 이 분석에서 재조합 인간 MerTK 단백질에 결합하는 ProS 리간드 또는 Gas6 리간드를 차단하지 않았다. 하이브리도마 상청액은 이하에 설명된 대로 식세포에 의한 이페로사이토시스를 차단하는 능력과 관련하여 추가로 특징화되었다.

[0358] **실시예 8: 항-MerTK 하이브리도마 상청액을 사용한 이페로사이토시스 차단 분석**

[0359] MerTK 결합 반응성에 대해 양성인 것으로 위에서 확인된 항-MerTK 항체 하이브리도마 상청액을 다음과 같이 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 차단하는 능력에 대해 평가하였다. 인간 대식세포를 인간 M-CSF의 존재 하에 7일 동안 인간 단핵구로부터 분화시켰다. 대식세포를 (스크레이핑에 의해) 수확하고, PBS에 재현탁하고, 5x10⁴ 개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 1시간 동안 결핍시킨 후, 항-MerTK 하이브리도마 상청액을 37℃에서 30분 동안 각 웰에 첨가하였다. Jurkat 세포를 (아포토시스를 유도하기 위해) 37℃에서 3시간 동안 1 µM 스타우로스포린(SigmaAldrich)으로 처리하고, 실온에서 30분 동안 pHrodo(ThermoFisher)로 표지했다. PBS로 세척한 후, pHrodo 표지된 Jurkat 세포를 1시간 동안 1:4 비율(대식세포 1개 대 Jurkat 세포 4개)로 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 PBS로 세척한 다음, 세포를 암실에서 얼음 위에서 30분 동안 APC-접합된 항-인간 CD14로 염색하였다. 그런 다음 세포를 FACS 완충액(PBS + 2% FBS)에서 2회 세척하고, BD FACS CantoII에서 유세포 분석을 수행하였다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하였다. 이페로사이토시스가 가능한 대식세포는 표지된 세포자멸 Jurkat 세포를 삼켜 감지되며, 반면에 이페로사이토시스를 수행하는 것이 차단된 대식세포는 표지된 세포자멸 Jurkat 세포의 삼킴 감소를 나타낸다.

[0360] 이러한 실험에서, pHrodo CD14 이중 양성 세포를 분석 게이트로 설정한 다음 이 정확한 게이트를 모든 샘플에 적용함으로써 이페로사이토시스-양성 대식세포를 식별하였다. 기준선 이페로사이토시스 수준은 배지 단독으로 배양된 대식세포를 사용하여 설정되었으며, 이는 100% 이페로사이토시스 활성으로 설정되었다. 항-MerTK 하이브

리도마 상청액으로 처리된 세포에서 관찰된 것과 비교하여 배지 단독으로 처리된 세포에서 관찰된 이페로사이토시스의 퍼센트로서 상대적 이페로사이토시스 수준을 계산하였다. 이들 실험에서, 다음의 추가 항-MerTK 항체를 사용하였다: 마우스 항-인간 MerTK 항체 H1(BioLegend, 클론 ID: 590H11G1E3, 마우스 IgG1) 및 인간 항-인간 MerTK 항체 M6(W02016/106221에 개시됨).

[0361]

하기 표 1 및 표 2는 이러한 이페로사이토시스 실험의 결과를 % 이페로사이토시스로 나타낸다(배지 단독은 100% 이페로사이토시스로 설정됨). 하기 표 1에서, 테스트된 예시적인 하이브리도마 상청액은 왼쪽에 표시되고 하이브리도마 상청액 ID 번호로 표시되며; 이들 상청액은 야생형 BALB/c 마우스의 면역화로부터 확인된 하이브리도마 클론으로부터 유래되었다. 하기 표 2에서, 시험된 예시적인 하이브리도마 상청액은 왼쪽에 표시되고, 하이브리도마 상청액 ID 번호로 표시되며; 이들 상청액은 MerTK KO 마우스의 면역화로부터 확인된 하이브리도마 클론으로부터 유래되었다. 표 1 및 표 2 둘 다에서, 항체 ID는 추가 특징화를 위해 선택되어, 지시된 바와 같이 특정 항-MerTK 항체 명칭이 부여된 본 개시내용의 항-MerTK 항체를 지칭한다. 세 번째, 네 번째 및 다섯 번째 열("공여자" 식별 번호)은 배지 단독 처리에 대한 퍼센트 이페로사이토시스를 나타낸다. 항체가 없는 대식세포의 이페로사이토시스(배지 단독)과 비교하여, 이소형 대조군 마우스 IgG1 항체로 처리된 세포에서 이페로사이토시스의 유의한 변화가 관찰되지 않았다는 점에 유의한다.

표 1

하이브리도마 상청액 ID	항체 ID	공여자 689	공여자 692	공여자 806
1		89.4	80.8	94.4
2		126.0	105.3	109.0
3	MTK-01	34.1	34.2	70.1
4	MTK-02	20.8	32.2	62.9
5		68.9	101.6	73.1
6	MTK-03	25.2	16.9	53.6
7	MTK-04	23.8	25.6	58.3
8		107.7	109.0	112.6
9		86.3	109.0	88.3
10	MTK-05	36.1	18.2	43.0
11	MTK-06	16.1	16.0	67.5
12	MTK-07	18.8	17.4	56.8
13		68.9	101.6	73.1
14	MTK-08	30.9	19.0	35.7
15		65.4	n.a.	88.8
16	MTK-09	19.9	17.6	50.5
17		68.5	72.2	71.8
18	MTK-10	18.8	12.6	50.0
19	MTK-11	14.3	11.9	30.8
20	MTK-12	14.6	12.4	38.6
21		67.6	74.6	83.0
22	MTK-13	21.8	12.2	45.6
23		88.1	92.9	82.5
24	MTK-14	25.2	17.5	55.3
25		82.4	n.a.	n.a.
26	MTK-15	27.2	23.7	n.a.
27		86.8	61.8	78.9
28		65.8	79.9	n.a.
29	MTK-16	25.6	n.a.	n.a.
30	MTK-17	22.7	n.a.	n.a.
31		75.9	74.7	89.3
32	MTK-18	24.2	n.a.	n.a.
33		106.0	76.1	116.5
34	MTK-19	48.0	n.a.	n.a.
35	MTK-20	21.4	n.a.	n.a.
36		98.1	86.1	85.7
37		106.0	87.1	93.7
38		74.1	62.8	90.5
39		115.1	106.8	80.6
40		108.1	62.0	100.2
41	MTK-21	22.2	n.a.	n.a.
42	MTK-22	25.7	n.a.	n.a.
43		76.7	61.1	87.4
44		97.2	71.8	69.4
45		75.4	73.0	73.3
46	MTK-23	17.0	n.a.	n.a.

[0362]

하이브리도마 상청액 ID	항체 ID	공여자 689	공여자 692	공여자 806
47		100.3	n.a.	95.9
48		65.4	n.a.	71.6
49		56.7	66.9	69.9
50		63.7	n.a.	74.0
	Media	100.0	100.0	100.0
	mIgG1	104.5	95.6	96.0
	H1	31.2	16.5	57.9
	M6	14.9	n.a.	35.1

n.a.는 사용할 수 없는 데이터를 의미함

[0363]

표 2

하이브리도마 상청액 ID	항체 ID	공여자 914	공여자 915	공여자 916	공여자 783
1	MTK-24	25.42	40.49	43.39	70.57
2		86.61	66.80	72.73	106.69
3		80.65	56.68	55.79	109.36
4	MTK-25	44.05	31.01	25.50	21.37
5	MTK-26	24.67	24.25	37.73	30.80
6		83.04	73.28	68.18	103.01
7		77.98	92.31	114.05	142.47
8		100.30	92.71	102.07	123.08
9	MTK-27	33.63	27.49	34.59	19.26
10		78.87	63.56	73.14	92.31
11	MTK-28	38.10	42.91	51.65	69.23
12		96.73	87.85	102.48	123.08
13	MTK-29	32.14	36.40	28.26	49.83
14		97.92	73.68	80.99	122.07
15		94.64	73.28	88.84	126.76
16		106.55	86.23	97.93	130.43
17		98.81	66.80	87.19	128.76
18		101.79	95.55	100.00	115.72
19	MTK-30	30.65	29.27	34.71	33.78
20	MTK-31	41.37	37.85	32.60	32.78
31		89.58	65.59	72.31	79.60
21		79.17	47.37	68.60	93.98
22	MTK-32	63.10	54.25	57.44	73.24
23	MTK-33	25.54	22.35	36.61	13.55
24		80.06	67.61	66.94	100.00
25		68.15	51.42	55.37	62.21
26	MTK-35	40.48	24.21	39.34	30.37
27		86.61	64.37	88.02	119.40
28		84.82	83.40	88.84	112.37
29		78.57	61.94	73.97	122.41
30		75.60	76.92	71.90	111.04
31		75.30	78.95	76.86	117.39
32		79.76	89.88	83.06	118.73
33		72.02	75.30	68.60	98.33
34	MTK-36	73.51	93.52	82.23	120.74
35		71.73	82.59	74.79	128.76
	배지 단독	100.00	100.00	100.00	100.00
	M6	17.47	20.40	28.31	14.82
	이소형 대조군	88.99	104.05	104.55	93.65
	H1	24.76	34.33	40.79	34.78

[0364]

[0365]

표 1 및 표 2에서, 두 표 모두에서 배지 단독(항체 첨가 없음)이 100% 이페로사이토시스로 설정된, 상이한 공여자로부터의 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스의 퍼센트가 제시된다. 다양한 항-MerTK 항체 하이브리도마 상청액에 의한 이페로사이토시스 차단 활성의 정도가 각 공여자로부터 얻은 대식세포에서 상이하지만, 항-MerTK 항체에 대한 이페로사이토시스 차단 경향은 상이한 공여자로부터의 대식세포에서 일치하였다. 상기 표 1 및 2에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 하이브리도마 상청액은 다양한 정도로 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소시켰다(예를 들어, 이페로사이토시스를 약 50%~85% 감소시킴). 이들 결과는 본원에 기재된 바와 같이 수득된 항-MerTK 항체가 식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소 또는 차단하는데 효과적임을 나타내었다.

[0366]

실시예 9: 항-MerTK 항체의 분자 클로닝

[0367]

상기 기재된 하이브리도마로부터의 항-MerTK 항체를 다음과 같이 서브클로닝하였다. 5×10^5 하이브리도마 세포를 수확하고 PBS로 세척한 다음, 세포 펠렛을 드라이아이스에서 급속 동결하고, -20°C 에서 보관했다. 총 RNA는 제조사의 프로토콜에 따라 RNeasy Mini 키트(QIAGEN, Cat#74104)를 사용하여 추출하였다. cDNA는 제조업체의 프로토콜에 따라 Clontech의 SMARTer RACE 5'/3' 키트(Takara Bio USA, Cat# 634859)를 사용하여 생성되었다. 가변 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 영역은 RACE 키트에 제공된 5' UPM 프라이머와 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 인식하는 역방향 프라이머를 사용하여 터치다운 PCR에 의해 별도로 클로닝되었다. 생성된 PCR 생성물을 정제하고,

pCR2.1-TOPO 클로닝 벡터(TOPO TA 클로닝 키트, Invitrogen Cat#450641)에 결찰하고 *에스케리치아 콜리* (*Escherichia coli*, *E. coli*) 세포로 형질전환시켰다. 형질전환된 콜로니를 단리하고 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 핵산을 각각의 상응하는 하이브리도마 세포주에 대해 시퀀싱하였다. 서열 결정 후, 가변 중쇄 영역 및 가변 경쇄 영역은 엔도뉴클레아제 제한 부위를 함유하는 프라이머를 사용하여 PCR에 의해 증폭된 다음, 인간 IgG1-Fc-LALAPS(EU 넘버링에 의한 아미노산 치환 L234A, L235A 및 P331S를 포함하는 인간 IgG1 Fc) 및 IgG 카파를 암호화하는 pLEV-123(LakePharma, San Carlos, CA) 포유동물 발현 벡터로 서브클로닝하였다.

[0368] 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 아미노산 서열은 하기 표 3에 제공된다. 표 3에서, CDR/HVR 서열(Kabat에 따름)에 밑줄 표시되어 있다.

표 3

항체	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-01	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTNYGMNWKQAPGKG LKCMGWINTYTGEPYADDFKG RFAFSLETSATTAYLQINNLLKN EDTATYFCARRDRYTWFAFWGQ GTLTVVSA	5	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC RASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAEDAATYYCQWSS NPPTFGGGTKLEIK	40
MTK-02	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTDYGVNWKQAPGKG LKWMGWINTYSGEPTYAGDFKG RFAFSLESSASTAFLQINNLLKN EDMATYFCARRVRYWYFDVWGA GTSVTVSS	6	QIVLSQSPAILSASPGERVTMTC RANSSSVSYMHWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAEDAATYYCQWGS NPPTFGSGTKLEIK	41
MTK-03	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTC SVTGYSTISGYWNWIRQFPGN TLEWMGYMSFDGDNKFNPSLKN RISITRDTSKNQFFLRNSVTT EDTATYYCARGGYNYGSTEANW GQGLTVTVSA	7	QIVLTQSPAIMSAFPGEKVTITC SASSSVNYMHWFQKPGTSPKLW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISRMEADAATYYCQQRSS YPPTFGSGTKLEIK	42
MTK-04	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTNYGMNWKQAPGKG LKCMGWINTYTGEPYADDFKG RFAFSLETSASTAYLQINNLLKN EDMATYFCAYDNYAWFAFWGQ GTLTVVSA	8	QIVLSQSPAFLSASPGEKVTMTC RASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAEDAATYYCQWSS NPRITFGGGTKLEIR	43
MTK-05	QVQLQQSGAELVQPGTSVRLSC KTSGYTFTSYIQWVKRPGQG LGWIGEIFPGTGITTYNEKFKG KATLTIDTSSSTAYMQLSLSLTS EDSAVYFCARDGAYFDVWAGT TVTVSS	9	DIQMTQSPASLSASVGETVTFTC RASENIFSYLAWYQQKQKSPQL LVYNAKTLAEVPSRFSGSGSGT HFSLKINSLQPEDFGSYICLHHY GTPLTFGAGTKLELK	44
MTK-06	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTNYGMNWKQAPGKG LKCMGWINTNTGEPYAEFEKG RFAFSLETSASTAYLQINNLLKN EDTATYFCARYNYWYFDVWGA GTTTVVSS	10	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC RASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAEDAATYYCQWSS KPPTFGGGTKLEIK	45
MTK-07	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTC SVTGYSTISGYWNWIRQFPGN TLEWMGYMSFDGDNKFNPSLKN RISITRDTSKNQFFLRNSVTT EDTATYYCARGGYNYGSTEANW GQGLTVTVST	11	QIVLTQSPAIMSAFPGEKVTITC SASSSVTYMHWFQKPGTSPKLW IFSTSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISRMEADAATYYCQQRSS YPPTFGSGTKLEIK	46
MTK-08	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTNYGMNWKQAPGKG LKCMGWINTYTGEPYADDFKG RFAFSLETSASTAYLQINNLLKN EDTATYFCAREVRWYFDVWGA GTTTVVSS	12	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC RATSSSVSYMHWFQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAEDAAAYYCQHWGS NPRITFGGGTKLEIK	47

[0369]

항제	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-09	QVQLQQSGAELVRPGASVKISC KAFGYITFTNHHIKWKQRPQG LDWIGYIDPYNDYTTYNQNFKG KAILITVDKSSSTAYMELSSLTS EDSAVYICARRAYDGYVDWYF DVWGAGTITVTVSS	13	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC KASQDVITTSVAVYHQKPGQSPEL LIYSASYRYTGVPDRFTSGSGGT DFTFTISSVQAEDLAIYYCQQHY STPLIFGSGTKLQLK	48
MTK-10	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTC SFSGGSLTISGMGVGWIRQPSG KGLEWLAHWSDDDKRSNPALK SRLTISQDSSTNQVFLKIASVD TADSATYVCSHLTPVREFAYWG PGTLVTVSE	14	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC SASQGISNYLNWFQKPGDGTVKL LIYYTSLRLHSGVPSRFSGSGSGT DFSLLTISNLEPEDIATYYCQQYT KLFYTFGGGKLEIK	49
MTK-11	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITC TVSGFSLTDYGVHWRQSPGKG LEWLGVWSSGTTDYNEAFISR LSISKDNSKSHVFFKMNLSQAI DTAIYYCARKGHDPYAMDYWGQ GTSVTVSS	15	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC TASSSISSSYFHWYQKPGSSPK LWIYSTSNLPSGVPARFSGSGSG TSYSLTISMEAEADAATYYCHQY YRSPLTFGAGTKLELK	50
MTK-12	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISC KASGYFTSHWMHWKQRPQG LEWIGMIDPSDGEISRLNQKFKD KAILITVDKSSSTAYMQLSSPTF EDSAVYICARGIYYGITYAMD YWGQGTISVTVSS	16	QIVLTQSPAIMSASPGKVTMTC SASSSVSYMYWFOQKPRSSPRLL IYDTSNLAGVVPVRFSGSGSGTS YSLTISRMEAEADAATYYCQOWSS YPLTFGAGTKLELK	51
MTK-13	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTC SVTGYSTITSGYYWNWIRQFPGN KLEWMGNIDYDGSNKYNPSLKN RISITRDTSKNHFFLKLNSVTP EDTATYFCARDGGNYRSFAYWG QGTLVTVSA	17	QIVLTQSPFIMSASPGKVTITC SASSSVSYMYWFOQKPGTSPKLW IYSTFNLAGVVPVRFSGSGSGTS YSLTISRMEAEADVATYYCQQRSS YPFTFGSGTKLEIK	52
MTK-14	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYFTNYGMNWKQAPGKD LQWMGWINTYTGEPTYADDFTG RFAFSLETSASTAYLQINNLRN EDTATYFCARGGHYAWFAYWGQ GTLVTVSA	18	QIVLSQSPAILSASPGKVTMTC RSSSSVSYMHWYQKPGSSPKFW IYATSNLAGVVPGRFSGSGSGTS YSLTISRVEAEADAATYYCQOWGS NPRTFGGGKLEIK	53
MTK-15	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYFTNYGVHWRQAPGKG LQWMGWINTYTGEPTYADDFKG RFAFSLETSASTAYLQINNLRN EDMATYFCARGNRYAYMDYWGQ GTSVTVSS	19	QIVLSQSPAILSASPGKVTMTC RASSSVSYMHWYQKSGSSPKFW IYATSNLAGVVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAEADAATYYCQOWSS NPRTFGGGKLEIK	54
MTK-16	LIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYFTNHGMNWKQDPGKG LQWMGWINTYTGEPTYADDFKG RFVFSMETASAAFLQINNLRN EDTATYFCARKGVTAARYFDYW GQTTILTVSS	20	DIVMTQSPKFMSTSVGDRVSITC KASQNVRTAVAWYKKKPGQSPKA LINLASNRHTGVDPDRFTSGSGGT DFTLTISNVQSEDLDYFCLQHW NYPLTFGGGKLEIK	55

[0370]

항제	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-17	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTNFGMNWVKQAPGKG LKWMGWINTYTGEPYADDFKG RFAFSLETSASTAYLQINNKN EDTATYFCSRGAVLRAGAMDCW GQGTSTVTSS	21	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITC KASDHINNWLAWYQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGK DVTLSITSLQTEDVATYYCQYW STPRTFGGGKLEIK	56
MTK-18	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTHYGMTWVKQAPGKG LKWMGWINTYTGEPYADDFKG RFAFSLETSASTAYLQINNKN EDTATYFCARGGGQLGLRPLDY WGQGTTLTVSS	22	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTFSC RASQAINSYLNWYQKPDGTVKL LIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIATYFCQQGN TLFWTFGGGKLEIK	57
MTK-19	EVQLQQSGPELVKPGASVKISC KTSGYTFTFYTMHWVKQSHGKS LEWLGGFNPNVITSYNQRFQGG RAITLVDKSSSTAYMELSLTS DDSAVYYCTRGDLLWSLLPGN YFDYWQGTTLTVSS	23	DVVMQSSSLTSLVTIGQPASISC KSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPFG QSPKRLIYLVSKLDSGVDPDRFTG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGYYV CWQGTTHFPWTFGGGKLEIK	58
MTK-20	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTNYGMTWVKQAPGKG LKWMGWINTYTGEPYADDFKG RFALSLETSASTAYLQINNKN EDTATYFCARGGGRLGLRPLDY WGQGTTLTVSS	24	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDINNLYNLYQKPDGTVKL LIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIATYFCQQGN TLFWTFGGGKLEIK	59
MTK-21	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTNFGMTWVRQAPGMD LKWMGWINTYTGEPKYADDFKG RFALSLETSASTAYLQITNFKN EDTATYFCARGGGRLGLRPLDY WGQGTTLTVSS	25	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDINNLYNLYQKPDGTVKL LIYYTSSSLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTITNLEQEDIATYFCQQGN TLFWTFGGGTRLEIK	60
MTK-22	QVQLQQPGADLVEPGASVKLSC KASGYTFTSYMMHWVKQRPQG LEWIGEIDPSDSSSNYQKFKG KAITLVDKSSSTAYMHLNLSLTS EDSAVYYCARRYYYGSLYFDNW GQGTTLTVSS	26	DVVMQSHKFMSTSVGDRVSITC KASQDVGTALAWYQKPGQSPKL LIYWASTRHTGVDPDRFTGSRSGT VFTLTISNVQSEDLADYFCQQYT SYPLTFGSGTKLEIK	61
MTK-23	QVQLQQSGADLVRPGASVKISC KAFGYTFTNHHINWVKQRPQG LDWIGNVDPYNDYSTYNQKFKG KAITLVDKSSSTAYMELSSLTS EDSAVYYCARRVYDGFYVDWYF DVWGAGTIVTVSS	27	DIVMTQSHKFMSTFVGDRVSITC KASRDVSTAVAFHQQKPGQSPKL LIYSASYRSTGVDPDRFTGSGSGT DFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHY SAPLTFGAGTKLELK	62
MTK-24	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSC KASGYTFTSYMMHWVKQRPQG LEWIGMIHFNINTNYNEKFKSK AITLVDISSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCAKRSPYSNYDWFYDV WGIGTIVTVSS	28	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITC RASENIYSNLAWYQKQKSPQL LVYAATNLADGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLSQSEDFGSYYCQHF GTPLTFGAGTKLELK	63

[0371]

항제	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-25	EVKLVESEGGVLVQPGSSMKLSC TASGFTFSDYYMAWVRQVPEKG LEWVANINYESSTYYLGSLSKS RFIISRDNAENTILYLQMSLSKS EDTATYYCARYYYGSVDYWGQG TTLTVSS	29	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC KASQNVRTTVAWYQQKPGQSPKT LIYLASNRHTGVPDRFTGSGSGT DFTLTISNVQSEDLDADYFCLQLW NYPWTFGGGKLEIK	64
MTK-26	AVQFQESGPGVLVKSLSLTC SVIGYSITSGYYWDWIRQFPGN KLEWMGYISYDGSNNYNPSLKN RISITRDTSKNQFFLKLNSVTI EDTATYYCAREGGYYRSMYDWG QGTSVTVSS	30	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTIAC SASSSVSFMHWFQQKPGTSPRLW IYTSNLAGGVPARFSGSGSGTS YSLTISRMEAEADAATYYCQQRSS YPFTFGSGTKLEIK	65
MTK-27	EVQLQQSGTELVPGASVKLSC TASGFNIKDDYMHVWQRPQGG LEWIGWIDPENGNTYASKFQGG KATITADASSNTAYLQLSSLTS EDTAVYYCSTLFSNYFDYWGQG TTLTVSS	31	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC KASQNVRTSVAWYQQKPGQSPKA LIYLASNRHTGVPDRFTGSGSGT DFTLTISNVRSEDLDADYFCLQHW NYPYTFGGGKLEIK	66
MTK-28	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTTYGMSWVKQAPGKG LKWMGWINTYSGVPTYADDFKG RFAPSLTSASTAYLQINTLKN EDITTYFCARFLRYYYFDYWGQ GTLTVSS	32	QIVLSQSPVILSASPGEKVTMTC RASSSVTYMHVWYQQPGSSPKPW IYATSNLAGGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEDADAATYYCHQWSG NPFTFGGKLEIN	67
MTK-29	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KSSGFTFTTYGMSWVKQAPGKG LKWMGWINTYSGVPTYTDDFKG RFAPSLTSASTASLQINNKN EDTATYFCARYINYGYFDYWGQ GTLTVSS	33	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC RATSSVGYMHVWYQQPGSSPKPW IYATSNLAGGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAEHAATYYCQQWGS NPFTFGSGTKLEIK	68
MTK-30	QVQLQQPGTELVPGASVKLSC KASGYTFTSYWMHVKQRPQGG LEWIGNLNPNGGTYYNEKFKS KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARQILLYFDYWGQG TTLTVSS	34	DVLTQTPLSLFVSLGDQASISC RSSQSIVHSNGDTYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVSNRFSGVPRDFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY CFQGSHPVPTFGGGKLEIK	69
MTK-31	QIQLVQSGPELKKSGETVKISC KASGYTFTSYGMSWVKQAPGKG LKWMGWINTYSGVPTYADDFKG RFAPSLTSASTAYLQINNKN EDTATYFCASLSYDGSLYHAMD YWGQGISVTVSS	35	DVSMTQTPLSLFVSLGDQASISS RSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVSNRFSGVPRDFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY CFQGSHPVPTFGGGKLEIK	70
MTK-32	QIQLVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTSYGMSWVHQAPGKG LKWLGWINTYSGVPTYADDFRG RFAPSLDTSVSTASLEINNKN EDTATYFCAREDNWAFAYWGQ GTLTVST	36	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC RATSSVGYMHVYQKPGSSPKPW IYATSNLAGGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAEADAATYYCQQWSS NPRTFGGGKLEIK	71

[0372]

항체	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-33	QVQLQQPGPELVRPGTSVKLSC KASGYTFTSYWMHWIKRPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFKG KATLTVDTSSTAYLQLSSLTS EDSAVYYCAREAGTRGYFDYW QGTTTLTVSS	37	SIVMTQTPKFLVLSAGDRVIITC KASQSVSNIVAWYQQKPGQSPKL LIYYASNRYTGVPDRFTGSGYGT DFTFTISTVQAE ~~DLAVYFCQQDY~~ RSFFTFGSGTQLEMK	72
MTK-34	QVQLQQPGPELVRPGTSVKLSC KASGYTFTSYWMHWIKRPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFKG KATLTVDTSSTAYLQLSSLTS EDSAVYYCAREAGTRGYFDYW QGTTTLTVSS	37	SIVMTQTPKFLVLSAGDRVIITC KASQSVSNIVAWYQQKPGQSPKL LIYYASNRYTGVPDRFTGSGYGT DFTFTISTVQAE ~~DLAVYFCQQDY~~ RSFFTFGSGTQLEMK	72
MTK-35	QVLLQQSGPELVKPGASVQLSC KASDYTFTSYDIHWVKRPGQG LEWIGWIYPRDGYTKYNEIFKG KATLTVDTSSTAYMELHSLTS EDSAVYFCARAYYTNWYYFDYW GGTTTLTVSS	38	EIVLTQSPITMAASPGK ~~ITITC~~ RASSSISSHYLHWYQQKPGFSPK LLIYRTSNLASGVPARFSGSGSG TSYSLTIGTMEAE ~~DVATYYCQQG~~ STIPLTFGAGTKLVK	73
MTK-36	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTC SFSGFSLSTFGMGVGVIRQPSG KGLEWLAHIWWYDDKYEPALK SRLTISKDSSKNQVFLKIANVD TADTATYYCARIYYGTSYRYFD VWGTGTTTVVSS	39	QIVLSQSPAILSAPFGEKVTMTC RAISSVRYMHYQQKPGSSPKFW IVATYNLTSGVPARFSGSGSGTS YSLTISRVEAE ~~DAATYYCHQWSS~~ NPYTFGGGKLEIK	74

[0373]

[0374]

본 개시내용의 항-MerTK 항체에 대한 Kabat에 따른 CDR 서열은 하기 표 4(중쇄) 및 표 5(경쇄)에 제공된다.

표 4

항체	HVR-H1	서열번호	HVR-H2	서열번호	HVR-H3	서열번호
MTK-01	NYGMN	75	WINTYTGEP T YADDFKG	99	RDRYTWFA Y	125
MTK-02	DYGVN	76	WINTYSGEP T YAGDFKG	100	RVRWYFDF V	126
MTK-03	SGYYWN	77	YMSFDGDN KF NPSLKN	101	GGYNYGST E AN	127
MTK-04	NYGMN	75	WINTYTGEP T YADDFKG	99	YDNYAWFA Y	128
MTK-05	SYWIQ	78	EIFPGTGIT Y YNEKFKG	102	DGAYFDF V	129
MTK-06	NYGMN	75	WINTNTGEP T YAEFFKG	103	YYNYWYF DFV	130
MTK-07	SGYYWN	77	YMSFDGDN KF NPSLKN	101	GGYNYGST E AN	127
MTK-08	NYGMN	75	WINTYTGEP T YADDFKG	99	EVRYWYF DFV	131
MTK-09	NHHIK	79	YIDPYNDYT T YNQNFKG	104	RAYDGYYY VD WYFDFV	132
MTK-10	TSGMGVG	80	HIWSDDDK RS NPALKS	105	LTPVREFFA Y	133
MTK-11	DYGVH	81	VIWSSGTTD Y NEAFIS	106	KGHDPYAMD Y	134
MTK-12	SHWMH	82	MIDPSDGE SR LNQKFKD	107	GIYYYGITY AMDY	135
MTK-13	SGYYWN	77	NIDYDGSNK Y NPSLKN	108	DGGNYRSFA Y	136
MTK-14	NYGMN	75	WINTYTGEP T YADDFTG	109	GGHYAWFA Y	137
MTK-15	NYGVH	83	WINTYTGEP T YADDFKG	99	GNRYAYMD Y	138
MTK-16	NHGMN	84	WINTYTGEP T YADDFKG	99	KGVTAARY F DY	139
MTK-17	NFGMN	85	WINTYTGEP T YADDFKG	99	GAVLRAGAM DC	140
MTK-18	HYGMT	86	WINTYTGEP T YADDFKG	99	GGGQLGLRP LDY	141
MTK-19	EYTMH	87	GFNPNNVIT S YNQRFQG	110	GDLLWSLLL PGNYFDY	142
MTK-20	NYGMT	88	WINTYTGEP T YADDFKG	99	GGGRLGLRP LDY	143
MTK-21	NFGMT	89	WINTYTGEP K YADDFKG	111	GGGRLGLRP LDY	143
MTK-22	SYWMH	90	EIDPSDSS SN YNQKFKG	112	RYYYGSLY F DN	144
MTK-23	NHHIN	91	NVDPYNDYST YNQKFKG	113	RVYDGFYVD WYFDFV	145
MTK-24	SYWMH	90	MIHPNININ Y NEKFKS	114	RSPYSNYDW YFDFV	146
MTK-25	DYYMA	92	NINYESSTY YLGSLKS	115	YYYGSVDY Y	147
MTK-26	SGYYWD	93	YISYDGSNN Y NPSLKN	116	EGGYRSM D Y	148
MTK-27	DDYMH	94	WIDPENGNT E YASKFQG	117	LFSNYFDY Y	149
MTK-28	TYGMS	95	WINTYSGVPT YADDFKG	118	FLRYYYFDY Y	150

[0375]

항체	HVR-H1	서열번호	HVR-H2	서열번호	HVR-H3	서열번호
MTK-29	TYGMS	95	WINTYSGVPT YTDDFKG	119	YTNYGDFY DY	151
MTK-30	SYWMH	90	NLNPNNGGT Y YNEKFKS	120	QILLYFDY Y	152
MTK-31	SYGMS	96	WINTYSGVPT YADDFKG	118	LSYDGS LYH AMDY	153
MTK-32	SYGMS	96	WINTYSGVPT YADDFRG	121	EDNWA WFA Y	154
MTK-33	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFKG	122	EAGTRGYFD Y	155
MTK-34	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFKG	122	EAGTRGYFD Y	155
MTK-35	SYDIH	97	WIYPRDGYTK YNEIFKG	123	AYYTNWYYF DY	156
MTK-36	TFGMGVG	98	HIWYDDKYY EPALKS	124	IYYGTSYRY FDV	157

[0376]

표 5

항체	HVR-L1	서열번호	HVR-L2	서열번호	HVR-L3	서열번호
MTK-01	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSNPPT	207
MTK-02	RANSSVSVMH	159	ATSNLAS	187	QQWGSNPPT	208
MTK-03	SASSSVNYMH	160	STSNLAS	188	QQRSSYPPT	209
MTK-04	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-05	RASENIFSYL A	161	NAKTLAE	189	LHHYGTPLT	211
MTK-06	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSKPPT	212
MTK-07	SASSSVTYMH	162	STSNLAS	188	QQRSSYPPT	209
MTK-08	RATSSVSYMH	163	ATSNLAS	187	QHWGSGNPRT	213
MTK-09	KASQDVTTSV A	164	SASYRYT	190	QQHYSTPLT	214
MTK-10	SASQGISNYL N	165	YTSRLHS	191	QQYTKLPYT	215
MTK-11	TASSSISSSY FH	166	STSNLPS	192	HQYYRSPLT	216
MTK-12	SASSSVSYMY	167	DTSNLAS	193	QQWSSYPLT	217
MTK-13	SASSSVSYMY	167	STFNLAS	194	QQRSSYPPT	209
MTK-14	RSSSVSYMH	168	ATSNLAS	187	QQWGSNPPT	218
MTK-15	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-16	KASQNVRTAV A	169	LASNRHT	195	LQHWNYPLT	219
MTK-17	KASDHINNWL A	170	GATSLET	196	QQYWSTPRT	220
MTK-18	RASQAISNYL N	171	YTSRLHS	191	QQGNTLPWT	221
MTK-19	KSSQSLDSD GKTYLN	172	LVSKLDS	197	WQGTHTFPWT	222
MTK-20	RASQDINNYL N	173	YTSRLHS	191	QQGNTLPW	223
MTK-21	RASQDINNYL N	173	YTSSLHS	198	QQGNTLPWT	221
MTK-22	KASQDVGTAI A	174	WASTRHT	199	QQYTSYPLT	224
MTK-23	KASRDVSTAV A	175	SASYRST	200	QQHYSAPLT	225
MTK-24	RASENIYSNL A	176	AATNLAD	201	QHFVGTPLT	226
MTK-25	KASQNVRTTV A	177	LASNRHT	195	LQLWNPWT	227
MTK-26	SASSSVSFMH	178	STSNLAS	188	QQRSSYPPT	209
MTK-27	KASQNVRTSV A	179	LASNRHT	195	LQHWNPYT	228
MTK-28	RASSSVTYMH	180	ATSNLAS	187	HQWGSNPPT	229
MTK-29	RATSSVGYMH	181	ATSNLAS	187	QQWGSNPPT	208
MTK-30	RSSQSIVHSN GDTYLE	182	KVSNRFS	202	FQGSHPVPT	230
MTK-31	RSSQTIHVS GNTYLE	183	KVSNRFS	202	FQGSHPVPT	230
MTK-32	RATSSVGYMH	181	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-33	KASQSVSNTV A	184	YASNRYT	203	QQDYRSPT	231
MTK-34	KASQSVSNTV A	184	YASNRYT	203	QQDYRSPT	231
MTK-35	RASSSISSHY LH	185	RTSNLAS	204	QQGSTIPLT	232
MTK-36	RATSSVRYMH	186	ATYNLTS	205	HQWSSNPYT	233

[0377]

[0378]

실시예 10: 항-MerTK 항체의 생산

[0379]

항-MerTK 하이브리도마 클론을 무혈청 하이브리도마 배지에서 배양하고 상청액에서 항-MerTK 항체를 단백질 A 팁(Phynexus Inc, San Jose, CA)을 사용하여 Hamilton STAR 플랫폼(Hamilton Company, Reno, NV)에서 정제하였다. 항-MerTK 항체는 또한 인간 Fc 도메인(상기 기재된 LALAPS 아미노산 치환을 함유하는 인간 IgG1)을 함유하는 키메라 항체의 생산을 위한 재조합 발현 플라스미드로 하이브리도마로부터 얻은 가변 유전자 영역의 직접 클로닝을 통해 생산되었다. Tuna293TM 공정(LakePharma, San Carlos, CA)을 사용하여 HEK293 세포를 진탕 플라스크에 시딩하고, 무혈청 화학적으로 정의된 배지를 사용하여 확장하였다. 발현 플라스미드를 세포 내로 일시적으로 형질감염시키고, 배양 상청액을 7일 후에 수확하였다. 원심분리 및 여과에 의한 정화 후, 상청액의 항-MerTK 항체를 단백질 A 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[0380]

실시예 11: 재조합 항-MerTK 항체로 이페로사이토시스 차단

[0381]

식세포(예를 들어, 인간 대식세포 또는 마우스 골수 유래 대식세포)에 의한 이페로사이토시스를 차단하는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 능력을 다음과 같이 평가하였다. 인간 대식세포를 인간 M-CSF의 존재 하에 7일 동안

인간 단핵구로부터 분화시켰다. 마우스 골수 유래 대식세포를 마우스 M-CSF(PeproTech, Cat# 315-02)의 존재 하에 7일 동안 마우스 골수 세포로부터 분화시켰다. 7일 후, 인간 대식세포 및 마우스 대식세포를 (스크레이핑하여) 수확하고, PBS에 재현탁하고, 5×10^4 개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이페로사이토시스 IC50 측정을 위해 세포를 1시간 동안 결핍시킨 후 37°C에서 30분 동안 각 웰에 10 μ l의 재조합 항-MerTK 항체를 첨가하였다. 본원에 기술된 다른 연구의 경우, 재조합 항-MerTK 항체를 66.6 nM 내지 4 pM의 최종 농도 범위로 적정한 다음, 각 연속적으로 희석된 항체를 37°C에서 30분 동안 각 웰에 첨가하였다.

[0382] (아포토시스를 유도하기 위해) Jurkat 세포를 37°C에서 3시간 동안 1 μ M 스타우로스포린(SigmaAldrich)으로 처리하고, 실온에서 30분 동안 pHrodo(ThermoFisher)로 표지하였다. PBS로 세척한 후, pHrodo 표지된 Jurkat 세포를 1:4 비율(1 대식세포:4 Jurkat 세포)로 각 웰에 1시간 동안 첨가하였다. 플레이트를 PBS로 세척한 다음, 세포를 APC-접합된 항-인간 CD14 또는 항-마우스 CD11b로 30분 동안 암실에서 얼음 위에서 염색하였다. 그런 다음 세포를 FACS 완충액(PBS + 2% FBS)에서 2회 세척하고, BD FACS Canto II에서 유세포 분석을 수행하였다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석했다.

[0383] 본 개시내용의 항-MerTK 항체에 추가하여, 다음 항-MerTK 항체를 이러한 이페로사이토시스 연구에서도 사용하였다: 랫트 항-마우스 MerTK 항체 DS5MMER(eBioscience, 클론 ID DS5MMER, 랫트 IgG2a), 마우스 항-인간 MerTK 항체 H1(BioLegend, 클론 ID: 590H11G1E3, 마우스 IgG1), 마우스 항-인간 MerTK 항체 H2(R&D 시스템, 클론 ID: 125518, 마우스 IgG2b), 마우스 항-인간 MerTK 항체 H3(R&D 시스템, 클론 ID 125508, 마우스 IgG2b), 마우스 항인간 MerTK 항체 H6(eBioscience, 클론 ID: A3KCAT, 마우스 IgG1), 마우스 항인간 MerTK 항체 H7(Sino Biological, 클론 ID: 09, 마우스 IgG2b), 인간 항인간 MerTK 항체 M6(W02016/106221에 개시됨, huIgG1 LALAPS), 및 인간 항-인간 MerTK 항체 CDX AB2000-A7(W02019/084307에 개시됨, huIgG1).

[0384] 이들 실험에서, pHrodo CD14 이중 양성 세포를 분석 게이트로 설정한 다음 이 정확한 게이트를 모든 샘플에 적용함으로써 이페로사이토시스-양성 대식세포를 식별하였다. 기준선 이페로사이토시스 수준은 배지 단독으로 배양된 대식세포를 사용하여 설정되었으며, 이는 100% 이페로사이토시스 활성으로 설정되었다. 상대 이페로사이토시스 수준은 항-MerTK 항체로 처리된 세포에서 관찰된 것과 비교하여 배지 단독으로 처리된 세포에서 관찰된 이페로사이토시스의 퍼센트로 계산되었다.

[0385] 항체가 없는 대식세포(배지 단독 처리)와 비교하여, 이소형 대조군 인간 IgG1 LALAPS, 마우스 IgG1 또는 마우스 IgG2b를 사용한 이페로사이토시스의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

[0386] 10 μ g/ml의 본 개시내용의 재조합 항-MerTK 항체를 대식세포에 첨가하여 이페로사이토시스 차단 연구를 수행하였다. 표 6 및 표 7은 다양한 인간 공여자로부터 얻은 대식세포에 의한 이페로사이토시스 활성화에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 % 이페로사이토시스를 나타낸다.

표 6

항체	10µg/mL 에서의 % 이페로사이토시스		
	공여자 922	공여자 923	공여자 924
MTK-01	14.45	12.45	18.20
MTK-02	4.27	8.11	6.59
MTK-03	11.64	14.51	14.55
MTK-04	21.24	15.71	20.20
MTK-05	34.72	27.78	47.61
MTK-06	14.41	10.71	13.79
MTK-07	11.98	14.35	15.75
MTK-08	9.51	11.25	10.86
MTK-09	9.42	17.54	16.06
MTK-10	2.55	5.00	3.84
MTK-11	5.99	6.56	6.10
MTK-12	5.78	0.57	3.85
MTK-13	4.04	8.03	5.43
MTK-14	8.67	12.53	11.03
MTK-15	5.57	8.30	8.50
MTK-16	1.79	2.68	1.40
MTK-17	3.43	4.35	3.98
MTK-18	3.33	2.91	2.92
MTK-19	4.31	4.15	3.41
MTK-20	4.08	4.42	4.13
MTK-21	4.08	3.13	3.28
MTK-22	4.94	1.65	4.29
MTK-23	3.12	3.83	3.98
huIgG1 LALAPS	114.35	96.22	131.70
muIgG1	119.37	101.26	97.44
muIgG2b	121.88	111.35	112.12
M6	4.52	1.04	1.22
H1	7.87	21.38	23.36
H2	8.96	13.50	16.60
H3	88.8	111.35	104.56
H6	103.04	119.11	124.14
H7	108.9	100.1	99.22

[0387]

표 7

항체	10 μ g/mL에서의 % 이페로사이토시스	
	공여자 930	공여자 929
MTK-24	26.16	11.29
MTK-25	30.93	41.66
MTK-26	23.85	13.07
MTK-27	35.26	17.57
MTK-28	33.40	19.38
MTK-29	41.75	20.49
MTK-30	38.66	20.36
MTK-31	22.59	18.02
MTK-32	48.56	28.05
MTK-33	24.90	21.63
MTK-35	30.03	19.52
MTK-36	21.68	21.43
배지	96.49	93.73
M6	21.49	13.17
H1	24.09	14.31

[0388]

[0389]

상기 표 6 및 표 7에 나타난 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시켰다(예를 들어, 이페로사이토시스를 약 50% 내지 약 98%까지 감소시킴). 항-MerTK 항체에 의한 이페로사이토시스 차단 활성이 공여자에 따라 다르지만, 각 항체의 일반적인 경향은 있었다.

[0390]

도 4 및 도 5는 본 개시내용의 예시적인 항-MerTK 항체의 이페로사이토시스 차단 결과를 나타낸다. 도 4에 도시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 항체 MTK-06, MTK-10, MTK-15, MTK-16 및 MTK-21은 용량 의존적 방식으로 인간 대식세포에 의한 세포자멸 세포의 이페로사이토시스를 억제하였다. 이들 결과는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스 활성을 줄이거나 감소시키는데 효과적임을 나타내었다.

[0391]

도 5에 도시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 항체 MTK-24, MTK-29, MTK-31 및 MTK-33은 용량 의존적 방식으로 마우스 골수 유래 대식세포에 의한 세포자멸 세포의 이페로사이토시스를 억제하였다. 이들 결과는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 마우스 골수 유래 대식세포에 의한 이페로사이토시스 활성을 줄이거나 감소시키는데 효과적임을 나타내었다.

[0392]

하기 표 8은 IC₅₀ 값의 범위를 갖는 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시키기 위한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 IC₅₀ 값을 나타낸다. 표 8에 나타난 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 약 1.2 nM 내지 약 28 nM의 IC₅₀ 범위로 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 줄이거나 감소시켰다.

표 8

항체	이페로사이토시스 IC50 (nM) 공여자 940
MTK-01	6.91
MTK-02	1.20
MTK-03	14.16
MTK-05	28.12
MTK-06	0.77
MTK-08	1.31
MTK-10	1.45
MTK-11	1.36
MTK-13	4.90
MTK-14	1.79
MTK-15	0.86
MTK-16	0.80
MTK-17	7.76
MTK-18	1.53
MTK-19	10.50
MTK-20	1.42
MTK-21	14.11
MTK-22	16.62
M6	0.56

[0393]

[0394] 표 9 및 표 10은 다양한 인간 공여자로부터 수득된 마우스 대식세포 및 대식세포에 의한 이페로사이토시스 활성에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 IC50 값을 나타낸다.

표 9

항체	이페로사이토시스 IC50 (nM)		
	공여자 673	공여자 960	마우스 Mac
MTK-24	3.89	1.09	0.18
MTK-26	0.54	0.43	-
MTK-27	0.71	0.21	-
MTK-28	0.15	0.08	-
MTK-29	0.33	0.23	11.5
MTK-30	0.45	0.13	0.10
MTK-31	8.447	1.42E+24*	-
MTK-32	29.95	7.04	-
MTK-33	0.25	0.33	0.03607
MTK-35	19856	3.70	-
MTK-36	0.41	0.44	-
M6	0.11	0.12	
CDX AB2000-A7	n.a	0.09402	
DS5MMER	n.a	-	0.02361

n.a.는 사용할 수 없는 데이터를 의미함
*는 비정상적인 값을 나타냄

[0395]

표 10

[nM]

항체	공여자 993	공여자 996	공여자 896	공여자 897
MTK-09	0.3418	0.7776	0.712	0.603
MTK-23	0.1518	0.365	0.600	0.488
MTK-25	0.1125	0.1584	n.a	n.a
MTK-27	0.3386	0.5349	n.a	n.a
MTK-31	0.9309	5.551	n.a	n.a
MTK-36	0.128	0.2313	n.a	n.a
CDX AB2000-A7	0.1099	0.2517	n.a	n.a
H1	0.4212	1.905	1.631	0.847
H2	0.6921	1.474	n.a	n.a
M6	0.04335	0.1086	0.222	0.213

n.a는 사용할 수 없는 데이터를 의미함

[0396]

[0397]

상기 표 8, 표 9, 및 표 10에 나타난 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 인간 대식세포 및 마우스 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소시키는데 효과적이었다. 추가로, 이들 결과는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 약 0.13 nM 내지 약 30 nM의 IC50에서 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 감소시켰음을 보여주었다.

[0398]

실시예 12: 항-MerTK 항체는 SK-MEL-5 세포 및 CHO-muMerTK OE 세포에 결합한다

[0399]

본 개시내용의 재조합 항-인간 MerTK 항체가 SK-MEL-5 세포 상에서 내인적으로 발현된 인간 MerTK 및 마우스 MerTK를 과발현하는 CHO 세포(CHO-muMerTK OE 세포)에 결합하는지 여부를 결정하기 위해, 다음 실험을 수행하였다. SK-MEL-5 세포 및 CHO-muMerTK OE 세포를 40,000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 항-MerTK 항체를 66.6 nM 내지 4 pM의 최종 농도 범위로 적정한 다음, 세포에 첨가하였다. 얼음 상에서 30분 후, 세포를 세척한 다음 얼음 위에서 30분 동안 Fc 차단 용액의 존재 하에 APC-접합 마우스 항-인간 카파 항체(Southern Biotech Cat# 9230-11, Birmingham, AL) 및 생존 다이(viability dye)(Life Technologies)로 염색한 다음, 차가운 FACS 완충액(PBS 중 2% FBS)으로 2회 세척했다. 세포를 PBS 중 4% 파라포름알데히드로 고정시켰다. 염색된 세포를 BD FACS Canto II 세포측정기에서 획득하고 평균 형광 강도(MFI)를 FlowJo 소프트웨어로 계산하고 K 값을 Prism 소프트웨어로 계산하였다. 이 결과의 Kd 값은 EC50 값과 유사하지만, FACS 분석에 의해 생성된 데이터에서 Prism 소프트웨어에 의해 계산된다. 더 낮은 Kd 값은 세포에 대한 항체의 더 높은 결합을 반영한다.

[0400]

도 6은 항-인간 MerTK 항체 MTK-06, MTK-10, MTK-11, MTK-13, MTK-15, 및 MTK-16이 용량 의존적 방식으로 SK-MEL-5 상에서 내인적으로 발현된 MerTK에 결합함을 보여준다.

[0401]

하기 표 11, 표 12 및 표 13은 SK-MEL-5 세포(표 11 및 표 12) 및 CHO-muMerTK-OE 세포(표 13)에 결합하는 항-MerTK 항체의 FACS 분석으로부터의 Kd 값을 나타낸다.

표 11

항체	FACS Kd 값(nM)
MTK-01	0.049
MTK-02	0.024
MTK-03	2.64
MTK-04	0.037
MTK-06	0.005
MTK-07	3.21
MTK-08	0.079
MTK-10	0.076
MTK-11	3.54
MTK-12	0.009
MTK-13	0.68
MTK-14	0.021
MTK-15	0.19
MTK-16	1.66
MTK-17	12.68
MTK-18	0.38
MTK-19	3.07
MTK-20	0.11
MTK-21	23.36
MTK-22	2.78E-06*
M6	0.27
H1	0.22
H2	0.03

*는 비정상적인 값을 나타냄

[0402]

표 12

항체	FACS Kd 값(nM)
MTK-24	0.59
MTK-26	1.38
MTK-27	2.55
MTK-28	0.52
MTK-29	0.14
MTK-30	0.47
MTK-31	2.311E-11*
MTK-32	0.40
MTK-33	0.93
MTK-35	1.29
MTK-36	1.42
M6	5.302E-13*
CDX AB2000-A7	0.19
H1	0.06436
H2	2.455E-08*

*는 비정상적인 값을 나타냄

[0403]

표 13

항체	FACS Kd 값(nM)
MTK-24	0.22
MTK-29	5.22
MTK-30	0.24
MTK-31	2.913
MTK-32	2.455E-08*
MTK-33	0.53

*는 비정상적인 값을 나타냄

[0404]

[0405]

항-MerTK 항체는 피코몰 내지 나노몰 범위의 Kd 값으로 용량 의존적 방식으로 SK-MEL-5 또는 CHO-muMerTK 과발현 세포에 결합한다. MTK-06 또는 MTK-12와 같은 항-MerTK 항체는 M6 항체에 비해 SK-MEL-5에 더 나은 결합을 보였다. 위의 표 11, 12 및 13의 데이터는 또한 항-MerTK 항체 MTK-24, MTK-29, MTK-30, MTK-31 및 MTK-33이 인간 SK-MEL-5 세포 상에서 내인적으로 발현된 인간 MerTK 및 CHO 세포에서 재조합적으로 발현된 무린 MerTK에 결합한다는 것을 보여준다.

[0406]

실시예 13: MerTK에 대한 리간드 Gas6 및 리간드 ProS 결합의 항-MerTK 항체 차단

[0407]

본 개시내용의 항-MerTK 항체의 리간드 차단 활성을 결정하기 위해, 주어진 항-MerTK 항체가 인간 MerTK에 대한 리간드 Gas6 또는 리간드 ProS의 결합을 차단하는지 여부를 시험하기 위해 리간드 차단 분석을 수행하였다.

[0408]

토끼 항-인간 IgG 다클론 항체(Jackson ImmunoResearch, Cat#309-005-008)를 2 µg/ml로 4℃에서 밤새 고단백질 결합 플레이트에 포획하였다. PBS 중 0.05% Tween20으로 3회 세척한 후, PBS 중 5% BSA를 1시간 동안 첨가하였다. 재조합 인간 MerTK 인간 Fc 키메라 단백질(R&D 시스템, Cat#391-MR-100)을 2 µg/ml로 1시간 동안 첨가한 다음, 플레이트를 세척하였다. 항-MerTK 항체를 66.6 nM 내지 4 pM의 최종 농도 범위로 적정한 다음, 40 µl의 연속 희석된 항체와 40 µl의 His 태그-접합된 재조합 Gas6 단백질(R&D 시스템, Cat# 885-GSB-050) 3 µg/ml로, 또는 His 태그-접합된 재조합 ProS 단백질(R&D 시스템, Cat# 9489-PS-100) 20 µg/ml로 적정하였다. 1시간 동안 추가 인큐베이션 후, 플레이트를 세척하고 HRP-접합된 항-6x His 태그 항체(Abcam, Cat# ab1187)와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음 플레이트를 세척하고, HRP 기질(TMB)을 사용하여 플레이트를 현상했다. 충분한 색상 변화가 관찰된 후, 50 µl 2N H₂SO₄를 첨가하여 반응을 중단시키고, 분광 광도계(BioTek)를 사용하여 OD를 측정하였다.

[0409]

도 7은 본 개시내용의 예시적인 항-MerTK 항체(MTK-07, MTK-16, 및 MTK-21)가 용량 의존적 방식으로 인간 MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합을 억제(예를 들어, 차단)하였음을 나타낸다. 도 7에 나타난 바와 같이, 항-MerTK 항체 MTK-06, MTK-08, MTK-09 및 MTK-15는 인간 MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합을 차단하지 않았다.

[0410]

도 8은 본 개시내용의 예시적인 항-MerTK 항체(MTK-03, MTK-07, MTK-09, MTK-17, MTK-18, 및 MTK-23)가 용량 의존적 방식으로 인간 MerTK에 대한 ProS 리간드 결합을 억제(예를 들어, 차단)하였음을 나타낸다.

[0411]

이들 실험으로부터 IC₅₀ 값[nM]은 Prism 소프트웨어로 분석된 용량-반응 곡선으로부터 얻은 OD₄₅₀ 값을 사용하여 결정되었다. 표 14 및 표 15는 MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합 및 ProS 리간드 결합의 항-MerTK 항체 차단에 대해 결정된 IC₅₀ 값을 보여준다. 항-MerTK 항체 MTK-22는 MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합 또는 ProS 리간드 결합을 차단하지 않았지만, 항-MerTK 항체 MTK-22는 상기 실시예에 나타난 바와 같이 이페로사이토시스를 감소시키는데 효과적이었다. 대시는 상당한 차단이 없음을 나타내며; "n.a."는 사용할 수 없는 데이터를 나타낸다.

표 14

항체	Gas6 리간드 차단 IC50	ProS 리간드 차단 IC50
MTK-01	-	2.85
MTK-02	-	3.94
MTK-03	8.53	3.65
MTK-04	-	12.81
MTK-05	-	6.51
MTK-06	-	2.17
MTK-07	7.97	3.27
MTK-08	-	3.80
MTK-09	-	7.84
MTK-10	32.38	3.80
MTK-11	-	24.24
MTK-12	25.97	3.36
MTK-13	18.93	3.76
MTK-14	n.a.	7.61
MTK-15	-	4.20
MTK-16	6.32	8.59
MTK-17	14.47	8.35
MTK-18	4.22	4.76
MTK-19	n.a.	11.27
MTK-20	4.96	5.16
MTK-21	5.98	13.50
MTK-23	-	25.92

[0412]

표 15

항체	Gas6 차단 IC50	ProS 차단 IC50
MTK-24	0.74	0.5792
MTK-26	2.93	1.203
MTK-27	1.42	2.543
MTK-28	-	2.781
MTK-29	-	2.664
MTK-30	1.26	1.572
MTK-31	1.29	1.51E+15*
MTK-32	-	2.781
MTK-33	n.a.	0.6005
MTK-35	0.31	0.924
MTK-36	0.29	1.402
M6	0.28	1.339
CDX AB2000-A7	0.49	2.514
H1	-	2.513

*는 비정상적인 값을 나타냄

[0413]

[0414] 이들 연구에서, 본 개시내용의 35개의 항-MerTK 항체를 인간 MerTK에 대한 Gas6 리간드 결합 및/또는 ProS 리간드 결합을 차단하는 능력에 대해 시험하였다. 본 개시내용의 19개의 항-MerTK 항체(MTK-03, MTK-07, MTK-10, MTK-12, MTK-13, MTK-16, MTK-17, MTK-18, MTK-20, MTK-21, MTK-24, MTK-25, MTK-26, MTK-27, MTK-30, MTK-31, MTK-33, MTK-35, 및 MTK-36)는 재조합 인간 MerTK 단백질에 대한 ProS 리간드 및 Gas6 리간드의 결합을 둘 다 차단하였으며(본원에서 ProS/Gas6 이중 차단제라고 함); 본 개시내용의 15개의 항-MerTK 항체(MTK-01, MTK-02, MTK-04, MTK-05, MTK-06, MTK-08, MTK-09, MTK-11, MTK-14, MTK-15, MTK-19, MTK-23, MTK-28, MTK-29, MTK-32)는 재조합 인간 MerTK에 대한 ProS 리간드 결합을 차단했다(그러나 Gas6 리간드 결합은 차단하지 않음)

(이하 ProS 특이적 차단제라고 함). 항-MerTK 항체 MTK-22는 이 분석에서 측정된 바와 같이 재조합 인간 MerTK 단백질에 대한 ProS 리간드 또는 Gas6 리간드 결합을 차단하지 않았지만; 항-MerTK 항체 MTK-22는 상기 실시예에 나타난 바와 같이 이펙토사이토시스를 감소시키는데 효과적이었다. 항-MerTK 항체 M6 및 항-MerTK 항체 CDX AB2000-A7은 ProS 리간드 및 Gas6 리간드 차단을 나타냈다. 항-MerTK 항체 H1 및 항-MerTK 항체 H2는 ProS 리간드 차단만을 나타내었고; 이들 항체 중 어느 것도 Gas6 리간드 차단을 나타내지 않았다.

[0415] 이러한 결과는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 MerTK에 대한 Gas6 및 ProS 결합을 선택적으로 조절할 수 있고 Gas6 및 ProS 활성을 선택적으로 조절할 수 있음을 시사하였다.

[0416] **실시예 14: 항-MerTK 항체의 결합 동역학**

[0417] 인간, 사이노 및 뮤린 MerTK에 대한 본 개시내용의 인간 항-MerTK IgG1 LALAPS 항체의 결합 동역학을 Carterra LSA 기기(Carterra, Salt Lake City, UT)를 사용하여 평가하였다. 간단히 말해서, 항-MerTK 항체는 300 μ l/웰에서 10 mM 아세테이트, pH 4.25(Carterra)에서 10 μ g/ml로 희석하여 제조하였다. HC200M 센서 칩(Carterra)은 100 mM MES pH 5.5, 100 mM 설포-NHS, 400 mM EDC(모두 MES pH 5.5로 재구성됨; 분석을 실행하기 직전에 바이알에 각 100 μ l를 혼합함)의 1:1:1 혼합물을 7분 동안 주입하여 단일 채널 플로우 셀을 사용하여 활성화시켰다. 다채널 어레이 플로우 셀로 전환한 후, 항체를 15분 동안 96개 스폿 어레이의 활성화된 칩 위에 주입했다. 칩 상의 나머지 비접합 활성 그룹은 단일 채널 플로우 셀을 사용하여 7분 동안 1 M 에탄올아민 pH 8.5(Carterra)를 주입하여 차단시켰다.

[0418] 0.5 mg/ml BSA(Sigma)가 포함된 실행 완충액(HBS-TE, Carterra)으로 프라이밍한 후, 고정된 항-MerTK 항체는 상기 기재된 바와 같은 인간, 사이노몰구스, 및 마우스 이중상동체를 포함한 여러 형태의 재조합 MerTK 세포외도메인에 결합하는 능력에 대해 시험하였다. 단일 채널 플로우 셀을 사용하여 전체 항체 어레이에 각 분석물을 주입하여 친화도 추정치를 생성했다. MerTK 분석물질을 실행 완충액에서 33.3, 100 및 300 nM으로 희석하고, 재생 없이 최저 농도에서 최고 농도까지 연속적으로 주입했다. 2개의 완충액 블랭크가 각 시리즈 사이에 실행되었다(시리즈당 하나의 중). NextGenKIT 고처리량 동역학 분석 소프트웨어(Carterra)를 사용하여 데이터를 처리하고 분석했다.

[0419] 이어서, 평형 해리 상수(K_D)를 본 개시내용의 항-MerTK 항체에 대한 피팅된 결합 및 해리 속도 상수(k_{on} 및 k_{off})로부터 계산하였다. 결합 동역학 분석은 항-MerTK 항체 H1(BioLegend, 클론 ID: 590H11G1E3), H2(R&D 시스템, 클론 ID: 125518), M6(W02016/106221) 및 CDX AB2000-A7 hIgG1(W02019/084307)에 대해서도 수행되었다. K_D 값은 하기 표 16에 요약되어 있다.

표 16

항체	K _D (nM) 인간	K _D (nM) 사이노	K _D (nM) 마우스
MTK-01	NF	99	NB
MTK-02	22	24	NB
MTK-03	54	55	NB
MTK-04	33	44	NB
MTK-05	6.7	NB	NB
MTK-06	18	17	NB
MTK-07	43	53	NB
MTK-08	37	42	NB
MTK-10	2.0	1.9	NB
MTK-11	3.0	2.9	NB
MTK-12	5.3	NB	NB
MTK-13	37	39	NB
MTK-14	45	53	NB
MTK-15	2.7	3.0	NB
MTK-16	1.4	1.6	NB
MTK-17	25	24	NB
MTK-18	18	18	NB
MTK-19	2.4	12	130
MTK-20	9.3	9.2	NB
MTK-21	40	43	NB
MTK-22	54	LB	NB
MTK-24	41	44	55
MTK-26	30	30	NB
MTK-27	71	71	NB
MTK-28	4.1	4.5	NB
MTK-30	23	24	30
MTK-31	81	91	165
MTK-32	59	107	186
MTK-33	6.5	6.6	75
MTK-35	14	13	NB
MTK-36	6.4	5.9	NB
CDX AB2000-A7	38	52	NB
H1	7.2	6.8	NB
H2	18	18	NB
H3	151	LB	NB
H6	26	116	NB
H7	6.1	10	NB
M6	5.6	5.4	NB

NB = 결합 없음; LB = 낮은 결합;

NF = 적합하지 않음, 얻은 데이터가 1:1 결합 평형 모델에 적합하지 않음을 의미함.

[0420]

[0421]

이들 결과는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 MerTK에 대한 친화도 및 종 결합 특이성을 나타내었음을 나타내었다. 특히, 인간 MerTK에 대한 결합에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 친화도는 1.4 nM 내지 81 nM 범위이고; 사이노 MerTK에 대한 결합에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 친화도는 1.6 nM 내지 107 nM 범위이고; 및 무린 MerTK에 대한 결합에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 친화도는 30 nM 내지 186 nM 범위였다.

[0422]

실시예 15: 인간, 사이노 및 마우스 MerTK에 대한 항-MerTK 항체의 교차 반응성

[0423]

본 개시내용의 항-MerTK 항체의 종 교차 반응성은 상기 기재된 결합 동역학 분석 데이터로부터 결정하였다. 종 결합 교차 반응성 분석의 결과를 하기 표 17에 나타내었다.

표 17

인간 MerTK 반응성	인간-사이노 MerTK 교차 반응성	인간-마우스 MerTK 교차 반응성
MTK-05 MTK-12	MTK-01, MTK-02, MTK-03, MTK-04, MTK-06, MTK-07, MTK-08, MTK-09, MTK-10, MTK-11, MTK-13, MTK-14, MTK-15, MTK-16, MTK-17, MTK-18, MTK-19, MTK-20, MTK-21, MTK-22, MTK-24, MTK-26, MTK-27, MTK-28, MTK-30, MTK-31, MTK-32, MTK-33, MTK-34, MTK-35, MTK-36 CDX AB2000-A7, H1, H2, H7, M6 약한 교차 반응성: H3, H6	MTK-19, MTK-24, MTK- 30, MTK-31, MTK-32, MTK-33

[0424]

[0425]

이들 결합 실험은 시험된 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 대부분이 인간 및 사이노 MerTK(MTK-01, MTK-02, MTK-03, MTK-04, MTK-06, MTK-07, MTK-08, MTK-09, MTK-10, MTK-11, MTK-13, MTK-14, MTK-15, MTK-16, MTK-17, MTK-18, MTK-19, MTK-20, MTK-21, MTK-22, MTK-24, MTK-26, MTK-27, MTK-28, MTK-30, MTK-31, MTK-32, MTK-33, MTK-34, MTK-35, 및 MTK-36)에 대한 결합 교차 반응성을 나타냈음을 나타낸다. 본 개시내용의 2개의 항-MerTK 항체는 인간 MerTK에만 특이적 결합을 나타내고 사이노 또는 마우스 MerTK(항체 MTK-05 및 항체 MTK-12)에 대한 결합을 나타내지 않았다. 시험된 본 개시내용의 6개의 항-MerTK 항체는 인간 및 마우스 MerTK(MTK-19, MTK-24, MTK-30, MTK-31, MTK-32, 및 MTK-33) 모두에 대해 교차 반응성을 나타냈다. 시험된 본 개시내용의 6개의 항-MerTK 항체는 인간, 사이노 및 마우스 MerTK(MTK-19, MTK-24, MTK-30, MTK-31, MTK-32 및 MTK-33)에 대해 교차 반응성을 나타냈다. 추가로, 상기 실시예 12는 항-MerTK 항체 MTK-24 및 MTK-29가 또한 인간 및 무린 MerTK에 결합함을 보여주었다.

[0426]

실시예 16: 항-MerTK 항체의 에피토프 비닝 분석

[0427]

Carterra LSA 기기(Carterra, Salt Lake City, UT)를 사용하여 탠덤 주사 접근법을 수행함으로써 본 개시내용의 항-MerTK 항체에 대해 에피토프 비닝 분석을 수행하였다. 간단히 말해서, 본 개시내용의 하이브리도마 정제된 마우스 항-MerTK 항체, 항-MerTK 항체 H1, H2, H3, H6, 및 M6, 및 항-his IgG는 300 μ l/웰에서 10 mM 아세트레이트, pH 4.75(Carterra)에서 15 μ g/ml로 희석하였다. 동일한 완충액에서 항체를 3 μ g/ml로 5배 희석하여 두 번째 세트의 샘플을 준비했다. HC200M 센서 칩(Carterra)은 100 mM MES pH 5.5, 100 mM 설포-NHS, 400 mM EDC(위에서 설명한 바와 같음)의 1:1:1 혼합물을 7분 동안 주입하여 단일 채널 플로우 셀을 사용하여 활성화시켰다. 다채널 어레이 플로우 셀로 전환한 후, 항체의 15 μ g/ml 희석액을 15분 동안 96개 스팟 어레이의 활성화된 칩 위에 주입했다. 두 번째 어레이는 두 번째 96-스팟 어레이에 항체의 3 μ g/ml 희석액을 주입하여 인쇄했다. 그런 다음 칩 상의 나머지 비접합 활성 그룹은 단일 채널 플로우 셀을 사용하여 전체 칩 표면에 7분 동안 1 M 에탄올아민 pH 8.5(Carterra)를 주입하여 차단시켰다.

[0428]

0.5 mg/ml BSA(Sigma)를 함유하는 실행 완충액(HBS-TE, Carterra)으로 프라이밍한 후, 고정된 항체는 재조합 인간 MerTK 세포의 도메인에 결합하는 능력에 대해 시험하였다. 결합된 MerTK는 0.425% 인산(Carterra)을 2회 30초 주입하여 제거하였다. 각 주기에 대해, MerTK를 칩 위에 주입한 다음, 테스트 항체를 실행 완충액에 30 μ g/ml로 희석했다. 데이터는 에피토프 고처리량 비닝 분석 소프트웨어(Carterra)를 사용하여 처리 및 분석하였다. 고정된 항체에 의해 포획된 항원에 결합할 수 있는 항체는 "샌드위치" 또는 "페어링" 항체로 지정되었고, 이러한 항체는 고정된 항체와 다른 에피토프 빈에 할당되었다. 이러한 실험의 결합 결과로부터 페어링 및 비-페어링 항체의 매트릭스가 작제되어, 항-MerTK 항체의 에피토프 빈 랜드스케이프가 생성되도록 하였다.

[0429]

항-MerTK 항체에 대한 이들 연구로부터 확인된 에피토프 빈은 도 9에 요약되어 있다. 결과는 빈 2에 포함된 MTK-19를 제외하고 대부분의 ProS 리간드-특이적 차단제가 빈 1 그룹에 속한다는 것을 보여주었다. ProS-특이적 차단제인 항-MerTK 대조군 항체 H1은 빈 1 그룹에 속한다. 모든 ProS/Gas6 이중 차단제는 빈 3에서 Bin 8 그룹에 속한다. 일부 항체는 부분적으로 인접한 에피토프를 인식하므로, 중첩 비닝을 갖는다. 예를 들어, MTK-03 및 MTK-07은 빈 3, 빈 5, 빈 6 및 빈 8의 가장 광범위한 중첩 에피토프를 가지고 있다. 항-MerTK 대조군 항체 M6, ProS/Gas6 이중 차단제는 빈 4에 속하고, H6은 빈 5 그룹에 속한다. 이러한 결과는 ProS 및 Gas6이 MerTK의 다

른 에피토프 또는 영역에 결합할 수 있음을 시사했다.

[0430] **실시예 17: 생체내 종양 성장의 항-MerTK 항체 억제**

[0431] 종양 성장에 대한 항-MerTK 항체의 효과를 결정하기 위해 MC38 마우스 동계 결장암 모델을 사용하여 생체내 효능 연구를 수행하였다. MC38 세포를 PBS에 5×10^6 개 세포/ml로 재현탁시켰다. C57BL/6 마우스의 면도한 오른쪽 옆구리에 100 μ l의 세포를 피하 주사하였다. 종양 크기가 대략 60~100mm³ 부피에 도달하면, 종양 부피를 기준으로 마우스를 치료군(N=10) 또는 대조군으로 무작위 배정했다. 치료군은 10 mg/kg의 대조군 항체, 3mg/kg의 항-PDL1(클론: BM1) 단독, 10 mg/kg의 항-MerTK 항체 DS5MMER 단독 또는 3 mg/kg의 항-PDL1 + 항-MerTK 항체 DS5MMER를 함께 받았다. 항체 투여 개시 후, 마우스의 체중을 측정하고, 주당 2회 구경을 사용하여 종양 부피를 측정하였다. 대조군의 종양이 약 2000 mm³에 도달했을 때 연구를 종료했다.

[0432] **도 10a 및 10b**는 항-MerTK 항체 DS5MMER 치료 단독 또는 항-PDL1 항체와의 조합 치료가 생체내 종양 성장을 감소시켰음을 보여준다. 이러한 결과는 항-MerTK 항체가 생체내에서 종양 부피를 감소시키고 종양 성장을 지연시키는 데 효과적임을 나타내었다. 이들 결과는 항-MerTK 항체가 항-PDL1 항체와 조합하여 사용될 때 항체 단독에 비해 종양 부피 및 성장의 더 큰 감소를 나타내었음을 추가로 보여주었다.

[0433] **실시예 18: 전염증성 사이토카인 생산 조절**

[0434] 골수 세포에서 전염증성 사이토카인 생성에 대한 항-MerTK 항체의 효과를 다음과 같이 조사하였다. 단핵구-유래 대식세포와 수지상 세포를 생성하기 위해, 제조사의 프로토콜에 따라 RosetteSep 인간 단핵구 농축 콕테일(Enrichment Cocktail)(STEMCELL Technologies)을 사용하여 헤파린처리된 인간 혈액(Blood Centers of the Pacific)에서 인간 1차 단핵구를 분리했다. 단핵구는 10% 우태아 혈청(Hyclone) 및 50 ng/mL IL-4 및 GM-CSF(Peprotech)를 함유하는 RPMI(Invitrogen)에 시딩하여 수지상 세포의 분화를 유도하거나, 50 ng/mL M-CSF(Biolegend)에 시딩하여 대식세포의 분화를 유도하였다. 6~7일 후, 세포를 스크레이핑하여 수지상 세포 또는 대식세포를 수확하였다. 대식세포 또는 수지상 세포를 5×10^4 개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이트팅하고, 10 μ g/ml의 항체와 함께 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음 날, 상청액을 수집하고, 13-플렉스 인간 전염증성 케모카인 및 인간 대식세포/미세아교세포 LEGENDplex 비드 어레이(BioLegend)를 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하였다. 모든 샘플은 BD FACS Canto II에서 실행되었으며, 분석은 LEGENDplex 분석 소프트웨어(BioLegend)를 사용하여 수행하였다.

[0435] **도 11a, 11b, 11c 및 11d**는 항-MerTK 항체 MTK-15, MTK-16, MTK-29 또는 MTK-33으로 밤새 치료 후 인간 대식세포로부터 각각 MCP1(CCL2), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4) 및 TNF의 수준 변화를 보여준다. 항-MerTK 항체 MTK-16 및 MTK-29는 인간 대식세포에서 MCP1, MIP-1 α , MIP-1 β 및 TNF의 수준을 현저하게 증가시켰다. MCP1의 수준은 대조군 항체로 처리할 때 관찰된 것과 비교하여 항-MerTK 항체 MTK-33에 대한 반응으로 유의하게 증가했다. 이러한 결과는 항-MerTK 항체 MTK-15, MTK-16, MTK-29 및 MTK-33이 MerTK-의존적 방식으로 인간 대식세포에서 전염증성 케모카인 또는 사이토카인 생산을 유도한다는 것을 입증했다. 이들 결과는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 골수 세포에서 전염증성 사이토카인 및 케모카인을 증가시키는 데 효과적임을 추가로 보여주었고, 이는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 골수 세포(예를 들어, 대식세포)를 활성화하는데 효과적임을 나타낸다. 이러한 결과는 또한 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 M1-유사 대식세포 분극을 증가시켜 항종양 면역을 매개하는데 효과적임을 보여주었다.

[0436] **실시예 19: 생체내 결장암에서 항-MerTK 항체 치료의 효과**

[0437] 생체내에서 종양 부하를 감소시키는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 능력을 시험하기 위해 하기 연구를 수행하였다. 이 실험에서 400,000 MC38 마우스 결장암 세포를 C57BL/6 마우스의 면도된 오른쪽 옆구리에 피하 이식했다. 종양 크기가 대략 80~120mm³ 부피에 도달했을 때, 시작 종양 부피의 분포가 분석 목적을 위해 유사하도록 하기 위해 종양 부피를 기준으로 마우스를 그룹화했다. 항-MerTK 항체 MTK-29 및 MTK33, 또는 대조군 항체를 10 mg/kg의 용량으로 주 2회(그룹당 N=9) 복강내 주사를 통해 투여하였다. 동시에 항-PDL1 항체(클론 BM1)를 주 2회 모든 치료군에 3 mg/kg으로 복강내 투여하였다. 종양 부피는 구경을 사용하여 주당 3회 측정했다. 종양 부피가 약 2000 mm³에 도달하거나 궤양이 발생하면 마우스를 인도적으로 안락사시켰다. 두 가지 독립적인 생체 내 실험이 이 연구에서 수행되었다.

[0438] **도 12a 및 도 12b**는 항-PDL1 항체 및 항-MerTK 항체 MTK-29 또는 MTK-33을 사용한 마우스의 치료가 항-PDL1 항

체 단독 또는 대조군 항체로 치료된 마우스에서 관찰된 것과 비교하여 종양 성장 속도(시간 경과에 따른 종양 부피로 나타냄)를 감소시켰음을 보여준다. 이들 결과는 항-PDL1 항체 단독으로 치료시 관찰된 것과 비교하여 항-PDL1 항체와 조합하여 투여될 때 항-MerTK 항체 MTK-29 및 MTK-33이 종양 부피 감소(감소된 종양 성장 속도)에서 상승작용적임을 보여주었다.

[0439] 항-PDL1 항체 및 항-MerTK 항체 MTK-29 또는 항-MerTK 항체 MTK-33의 조합을 사용하여 별도의 생체내 실험 세트를 또한 수행하였다. 도 13에 나타난 바와 같이, 항-PDL1 항체의 투여는 대조군 항체 치료로 관찰된 것과 비교하여 감소된 종양 부피를 유도한다. 항-PDL1 항체와 항-MerTK 항체 MTK-29 또는 MTK-33의 조합을 투여하면 항-PDL1 항체만 단독 투여된 마우스에 비해 종양 부피가 더 크게 감소했다. 구체적으로, 항-PDL1 항체와 조합하여 투여된 항-MerTK 항체 MTK-29는 항-PDL1 항체 단독으로 치료된 마우스에서 관찰된 것과 비교하여 종양 성장 속도에서 유의하게 더 큰($p \leq 0.05$) 감소를 초래하였다. 특히, 항-MerTK 항체 MTK-33과 조합된 항-PDL1 항체로의 치료는 항-PDL1 항체 단독으로 치료된 마우스에서 관찰된 것과 비교하여 이들 연구에서 MC38 결장암 세포의 성장 속도를 유의하게 감소시켰다. 단일 요법으로서 20 mg/kg의 항-MerTK 항체 MTK-33으로 처리된 동물은 또한 대조군 항체로 치료된 동물에서 관찰된 것과 비교하여 종양 부피의 감소를 나타내었다(데이터는 나타내지 않음).

[0440] 도 14a, 14b, 14c 및 14d(뿐만 아니라 도 15a, 15b, 15c 및 15d)는 대조군, 항-PDL1 항체 단독, 항-MerTK 항체 MTK-29와 조합된 항-PDL1 항체 및 항-MerTK 항체 MTK-33과 조합된 항-PDL1 항체에서 각각 개별 마우스의 종양 성장속도(시간 경과에 따른 종양 부피)의 차이를 보여준다. 도 14a, 14b, 14c 및 14d는 y축에 선형 스케일을 사용하여 플롯팅된다. 도 15a, 15b, 15c 및 15d는 y축에 Log2 스케일을 사용하여 플롯팅한 동일한 결과이다. 이들 도면에 도시된 바와 같이, 항-PDL1 항체 및 항-MerTK 항체 MTK-29 또는 MTK-33을 사용한 조합 치료는 이들 연구에서 조사된 9마리 마우스 중 4마리에서 종양의 거의 완전한 퇴행을 초래하였다.

[0441] 도 16은 이들 연구로부터의 종양-보유 마우스의 생존 곡선을 나타낸다. 대조군 항체가 투여된 마우스의 종양 생존 시간은 28일이었고; 항-PDL1 항체만 투여한 마우스의 종양 생존 시간은 35일이었고; 항-MerTK 항체 MTK-29와 조합하여 항-PDL1 항체를 투여한 마우스의 종양 생존 시간은 35일이었고; 항-MerTK 항체 MTK-33과 조합하여 항-PDL1 항체를 투여한 마우스의 종양 생존 시간은 종양 이식 후 최종 42일 시점을 넘어 연장된다: 9마리 마우스 중 6마리가 이 조합 치료 후 42일째에 여전히 살아 있었다. 종합하면, 도 12a, 12b, 13, 14a, 14b, 14c, 14d, 15a, 15b, 15c, 15d, 및 16에 제시된 결과는 항-PDL1 항체와 조합한 항-MerTK 항체 MTK-29 및 MTK-33이 항-PDL1 항체 단독 치료에 비해 종양 성장을 억제하고 암 면역요법을 개선하는데 있어서 향상된 효능을 가졌음을 입증하였다.

[0442] **실시예 20: 마우스에서 전염증성 사이토카인 또는 케모카인 생산의 조절**

[0443] 마우스에서 전염증성 사이토카인 또는 케모카인 생성에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 효과를 다음과 같이 조사하였다. 대조군 항체 또는 항-MerTK 항체 MTK-24, MTK-29, MTK-30, 또는 MTK-33을 20 mg/kg의 용량으로 복강내 주사를 통해 C57BL/6 마우스에 투여하였다(그룹당 N=5). 1시간 후, 전염증성 사이토카인 또는 케모카인 수준의 변화를 측정하는 데 사용하기 위해 각 동물에서 혈액을 채취했다. LEGENDplex 마우스 전염증성 케모카인 패널(Biolegend, 카탈로그# 740451) 및 LEGENDplex 마우스 대식세포/미세아교세포 패널(Biolegend, 카탈로그# 740846)을 다음과 같이 제조업체의 지침에 따라 사용했다. 간단히 말해서, 마우스로부터의 혈청 샘플을 분석 완충액으로 4배 희석했다. 표준 각테일을 분석 완충액으로 연속 희석했다. 표준물질 설정을 위해, 매트릭스(Matrix) B 25 μ l, 표준용액 25 μ l, 혼합 비드 25 μ l를 추가하였다. 샘플 웰을 설정하기 위해 25 μ l의 분석 완충액, 25 μ l의 희석된 혈청 샘플 및 25 μ l의 혼합 비드를 추가했다. 각 플레이트를 플레이트 진탕기에 500 rpm으로 2시간 동안 두었다. 플레이트를 세척한 후, 각 웰에 25 μ l의 검출 항체를 첨가한 다음, 플레이트를 플레이트 진탕기에 1시간 동안 두었다. SA-PE 25 μ l를 첨가한 다음, 플레이트를 30분간 진탕하였다. 세척 후, 샘플을 1X 세척 완충액으로 재현탁하고, BD FACS CantoII(Becton Dickinson, San Jose, CA)에서 획득하고 데이터를 LEGENDplex 소프트웨어(Biolegend)로 분석했다.

[0444] 도 17a, 17b, 17c, 17d 및 17e는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 투여 후 마우스에서 각각 KC(CXCL1), MCP1(CCL2), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4) 및 IL-6의 수준을 보여준다. 이들 도면에 나타난 바와 같이, 이들 케모카인 또는 사이토카인 각각의 수준은 대조군 항체가 투여된 마우스에서 관찰된 것과 비교하여 마우스에서 항-MerTK 항체 MTK-24, MTK-29, MTK-30 및 MTK-33 투여에 반응하여 증가하였다. 이러한 결과는 항-MerTK 항체 MTK-24, MTK-29, MTK-30 또는 MTK-33이 MerTK-의존적 방식으로 마우스 말초 세포에서 전염증성 케모카인 또는 사이토카인 생산을 유도함을 보여주었다. 이들 결과는 또한 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 생체내에서 전염증성 케모카인/사이토카인 수준을 증가시키는 데 효과적이며, 따라서 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 항종양 면역

반응을 활성화시키는 데 효과적이라는 추가 증거를 제공한다는 것을 입증하였다.

[0445] **실시예 21: 비-인간 영장류에서 전염증성 사이토카인 또는 케모카인 생산의 조절**

[0446] 생체내에서 전염증성 사이토카인 또는 케모카인 생산에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 효과를 하기과 같이 사이노물구스 원숭이에서 시험하였다. 항-MerTK 항체 MTK-15, MTK-16, 또는 MTK-21은 10 mg/kg의 용량(그룹 당 N=3)으로 정맥내 주사를 통해 사이노물구스 원숭이에게 주어졌다. 투여 전(투여 전) 및 투여 후 1시간, 6시간, 12시간, 24시간, 72시간, 168시간 및 216시간에 혈액을 채취하였다. 전염증성 사이토카인 및 케모카인의 수준은 제조업체의 지침에 따라 LEGENDplex NHP Inflammation 패널(Biolegend, 카탈로그# 740389) 및 LEGENDplex NHP 케모카인/사이토카인 패널(Biolegend, 카탈로그# 740317)을 사용하여 결정되었다. 간단히 말해서, 혈장 샘플을 분석 완충액으로 4배 희석했다. 표준 각테일을 분석 완충액으로 연속 희석했다. 표준 웰을 설정하기 위해, 매트릭스 B 25 μ l, 표준 용액 25 μ l, 혼합 비드 25 μ l를 추가하였다. 샘플 웰을 설정하기 위해 25 μ l의 분석 완충액, 25 μ l의 희석된 혈장 샘플 및 25 μ l의 혼합 비드를 추가하였다. 플레이트를 플레이트 진탕기에 500 rpm으로 2시간 동안 두었다. 세척 후 검출 항체 25 μ l를 첨가한 다음, 플레이트를 1시간 동안 진탕하였다. SA-PE 25 μ l를 첨가한 다음, 플레이트를 30분 동안 진탕하였다. 세척 후, 샘플을 1X 세척 완충액으로 재현탁하고, BD FACS CantoII(Becton Dickinson, San Jose, CA)에서 획득하고 데이터를 LEGENDplex 소프트웨어(Biolegend)로 분석했다. 그래프는 투여 전의 사이토카인/케모카인 수준에 비해 각각의 특정 시점에서 사이토카인/케모카인 수준의 배수 증가로 플롯팅되었다.

[0447] **도 18a, 18b, 18c 및 18d**는 항-MerTK 항체 MTK-15, MTK-16 또는 MTK-21, 또는 비히클 대조군을 투여받은 사이노물구스 원숭이로부터 얻은 혈장에서 각각 MCP1(CCL2), MIP-1 β (CCL4), TNF, 및 IFN 수준의 변화의 시간 경과를 보여준다. MCP1의 최고 수준은 투여 후 약 12시간에 발생했다. 항-MerTK 항체 MTK-15의 투여는 투여 후 최대 72시간까지 MIP-1 β , TNF 및 IFN의 수준을 증가시켰다. 종합하면, 이러한 결과는 항-MerTK 항체 MTK15, MTK-16 또는 MTK-21이 MerTK-의존적 방식으로 사이노물구스 원숭이 말초 세포에서 전염증성 케모카인 또는 사이토카인 생산을 증가시킨다는 것을 입증했다. 이들 결과는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 비-인간 영장류에서 생체내에서 MCP1, MIP-1b, TNF 및 IFN(이는 전염증성 사이토카인/케모카인임)을 증가시키는 데 효과적임을 추가로 나타내었다.

[0448] 항-MerTK 항체 MTK-15 또는 항-MerTK 항체 MTK-29가 투여(둘 모두는 MerTK에 대한 ProS의 결합을 차단하지만 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 차단하지 않으며, 둘 다 이는 MerTK의 Ig2 및 FN1 도메인에 결합함)되거나, 항-MerTK 항체 MTK-16(이는 MerTK에 대한 ProS 및 Gas6 둘 모두의 결합을 차단하고 MerTK의 Ig1 도메인에 결합함)이 투여된 사이노물구스 원숭이에서 2개의 추가 연구가 수행되었다. 이러한 예비 연구에서, 항-MerTK 항체 MTK-16이 투여된 동물은 항-MerTK 항체 MTK-15 또는 항-MerTK 항체 MTK-29가 투여된 동물과 비교하여 감소된 전신 독성을 나타냈다. 이러한 예비 결과는 MerTK에 ProS와 Gas6의 대한 결합을 차단하는 항-MerTK 항체가 MerTK에 대한 ProS의 결합을 차단하지만 MerTK에 대한 Gas6의 결합을 차단하지 않는 항-MerTK 항체보다 더 양호한 생체내 안전성 프로필을 제공할 수 있음을 시사했다. 이러한 예비 결과는 또한 MerTK의 Ig1 도메인에 결합하는 항-MerTK 항체가 MerTK의 Ig2 및 FN1 도메인 모두에 결합하는 항-MerTK 항체보다 더 양호한 생체내 안전성 프로파일을 제공할 수 있음을 시사했다.

[0449] **실시예 22: 인간 대식세포에서 포스포-AKT 분석**

[0450] 인간 Gas6(huGas6) 단백질의 존재 하에 포스포-AKT 신호전달을 차단하는 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 능력을 다음과 같이 평가하였다. 분화된 인간 대식세포를 100 nM 텍사메타손(Sigma-Aldrich, Cat# D4902) 및 10 ng/ml huM-CSF(R&D 시스템, Cat# 216MC25CF)로 2일 동안 처리하여 M2c 대식세포로 분극화시켰다. 100,000개의 세포를 96-웰 플레이트에 시딩했다. 다음날, 세포는 4시간 동안 혈청 결핍 상태였다. 세포를 37°C에서 30분 동안 항-MerTK 항체로 처리한 다음, 200 nM의 huGas6(R&D 시스템, Cat# 885-GSB-050)을 세포에 첨가했다. 30분 인큐베이션 후, 세포를 용해하여 제조업체의 지침에 따라 포스포-AKT(pAKT)(CisBio, Cat# 63ADK082PEG) 또는 총 AKT(CisBio, Cat# 64NKTPEG) 균질 시간 분해 형광(HTRF) 분석을 결정하였다. pAKT 신호를 총 AKT 신호로 정규화하여, 최종 pAKT 활성을 정량화하였다.

표 18

항체	2 개의 상이한 공여자로부터의 평균 IC50 (nM)
MTK-01	1.28
MTK-03	0.019
MTK-05	0.2464
MTK-07	0.371
MTK-09	1.665
MTK-11	2.627
MTK-12	1.283
MTK-15	2.8
MTK-16	7.74
MTK-17	3.422
MTK-18	1.30
MTK-19	0.902
MTK-20	1.483
MTK-22	0.531
MTK-29	5.37
MTK-33	4.28

[0451]

[0452]

도 19a 및 19b는 본 개시내용의 예시적인 항-MerTK 항체(MTK-9, MTK-12, MTK-15, MTK-16, MTK-18, MTK-20, MTK-21, MTK-22, MTK-29 및 MTK-33)가 Gas6-매개 pAKT 활성을 용량-의존적으로 억제하였음을 보여준다. 위의 표 18은 Gas6-매개 pAKT 활성의 항-MerTK 항체 차단에 대해 결정된 IC50 값을 보여준다. 표 18에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 항-MerTK 항체는 리간드(예를 들어, Gas6) 매개 MerTK 신호전달을 억제하였다. 이들 결과는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 0.019 nM 내지 7.74 nM 범위의 IC50 값으로 pAKT 수준에 의해 측정된 바와 같이 Gas6-매개 MerTK 신호전달을 억제하였음을 추가로 보여주었다.

[0453]

실시예 23: 항-MerTK 항체의 도메인 결합 분석

[0454]

인간 MerTK에 대한 본 개시내용의 다양한 항-MerTK 항체의 결합 부위를 분석하기 위해 하기 연구를 수행하였다.

[0455]

MerTK는 TAM 패밀리의 구성원이며, 그의 구성원은 N-말단 영역(N), 2개의 면역글로불린-유사 도메인(Ig1 및 Ig2), 2개의 피브로넥틴 유형 III 도메인(FN1 및 FN2), 막근접 영역(JM) 및 세포내 티로신 키나제 도메인을 포함하는 고유한 도메인 구조를 공유한다. MerTK는 또한 단백질의 N-말단과 MerTK 단백질의 막근접(JM) 영역 모두에 덜 구조화된 영역을 포함하며; 막근접 영역에서의 절단은 가용성 MerTK 세포외 도메인(ECD)의 방출을 유도한다. 인간 MerTK ECD는 하기 도메인으로 나눌 수 있으며, 그 아미노산 서열은 아래 표 19에 나와 있다.

표 19

인간 MerTK 도메인	서열	서열번호
인간 MerTK ECD 의 N-말단 도메인(N)	AITEAREEAKPYPLFPFGPFGSLQTDHTPLLSLPHASGY QPALMFSPTQPGRPHTGNVAIPQVTSVE	449
인간 MerTK ECD 의 면역글로불린-유사 도메인(Ig1)	SKPLPPLAFKHTVGHIIILSEHKGVKFNCSISVFNIIYQDT TISWWKDGKELLGAHHAITQFYPDDEVIAIIASFSTISV QRSDNGSYICKMKINNEEIVSDPIYIEVQ	450
인간 MerTK ECD 의 면역글로불린-유사 도메인(Ig2)	GLPHFTKQPESMNVTRNTAFNLTCQAVGPPEPVNIFWVQ NSSRVNEQPEKSPSVLTVPGLTMAVFSCEAHNDKGLTV SKGVQIN	451
인간 MerTK ECD 의 피브로넥틴 유형 III 도메인(FN1)	IKAIPSPPTVEVSIRNSTAHSILISWVPGFDGYSPPFRNCS IQVKEADPLSNGSVMIENISALPHLYQIKQLQALANYSI GVSCMNEIGWSAVSPWILAST	452
인간 MerTK ECD 의 피브로넥틴 유형 III 도메인(FN2)	TEGAPSVAPLNVTVFLNESSDNVDIRWMKPPTKQDQDEL VGYRISHVWQSAGISKELLEEVGQNGSRARISVQVHNAT CTVRIAAVTRGGVGPFSDFV	453
인간 MerTK ECD 의 막근접 도메인 영역(JM)	KIFIPAAGWVDYAPSSTPAGNADPVLII	454

[0456]

[0457]

TAM 패밀리의 또 다른 구성원인 Ax1 단백질은 그의 ECD에 하기 도메인 및 관련 아미노산 서열을 갖는 MerTK의 것과 공통 도메인 구조를 공유한다:

표 20

인간 Ax1 도메인	서열	서열번호
인간 Ax1 ECD 의 N-말단 도메인(N)	APRGTAEEESPFGVGNPGNITGARGLTG	455
인간 Ax1 ECD 의 면역글로불린-유사 도메인(Ig1)	TLRCQLQVQGEPPFVHWLRDQILELADSTQIQVPLGED EQDDWIVVSQLRITSLQLSDTGQYQCLVFLGHQTFVSQP GYVGLE	456
인간 Ax1 ECD 의 면역글로불린-유사 도메인(Ig2)	GLPYFLEEPEDRTVAANIPFNLSCQAQGPPEFVDLLWLQ DAVPLATAPGHGPQRS LHVPGLNKTSFSCEAHNAKGVT TSRTAITVLP	457
인간 Ax1 ECD 의 피브로넥틴 유형 III 도메인(FN1)	QQPRNLHLVSRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTLQAVL SDDGMGIQAGEPDPPEEPLTSQASVPPHQLRLGSLHPHT PYHIRVACTSSQGPSSWTHWLPVETPEG	458
인간 Ax1 ECD 의 피브로넥틴 유형 III 도메인(FN2)	VPLGPPENISATRNGSQAFVHWQEPAPLQGTLLGYRLA YQGQDTPEVLMDIGLRQEVTLLEQDGSVSNLTVCAAY TAAGDGFWS	459
인간 Ax1 ECD 의 막근접 도메인(JM)	LPVPLEAWRPGQAQFVHQLVKEPSTPAFSPWW	460

[0458]

[0459]

이들 실험에서, 인간 MerTK의 다양한 도메인이 상응하는 인간 Ax1 도메인으로 교환된 일련의 키메라 단백질이 재조합적으로 발현되었다. 생성된 키메라 단백질을 Expi293 세포에서 재조합적으로 발현시키고, 본 개시내용의 다양한 항-MerTK 항체의 결합을 Ax1/MerTK 도메인-교환된 키메라에 결합하는 능력에 대해 분석하였다. (MerTK 작제물에 신호 서열(MGWSCIILFLVATATGVHS(서열번호 461)을 갖고, Ax1 작제물에 MGWSCIILFLVATATG(서열번호 462))을 갖고 링커+His+Avi 태그(GSGGHHHHHGGGLNDIFEAKIEWHE, 서열번호 463)를 갖는 도메인-교환된 키메라 및 결실 돌연변이체를 암호화하는 DNA를 유전자 합성에 의해 제조하고, 발현 벡터 pcDNAtopo3.4(GeneArt, ThermoFisher)로 클로닝하였다. Expi293 세포는 권장 절차(ThermoFisher)에 따라 20 µg의 플라스미드와 ExpiFectamine으로 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 4일 동안 진탕하면서 20 mL 배양물에서 성장시켰다. 원심분리에 의해 세포를 펠릿화하고, 상청액을 진공에 의해 0.2 µM 필터를 통해 여과하였다.

[0460]

표 21은 이러한 연구에 사용하기 위해 생성된 다양한 Ax1/MerTK 도메인-교환된 키메라의 구성을 보여준다. 표

21에서, M(MerTK) 또는 A(Axl)는 특정 도메인이 상응하는 키메라 단백질 작제물에 포함된(즉, 교환된) 단백질; N(N-말단 도메인), Ig1(면역글로불린-유사 도메인 1), Ig2(면역글로불린-유사 도메인 2), FN1(피브로넥틴 유형 III 도메인 1), FN2(피브로넥틴 유형 III 도메인 2) 및 JM(막근접 도메인)을 나타낸다.

표 21

Axl/MerTK 키메라	N	Ig1	Ig2	FN1	FN2	JM
전체 MerTK	M	M	M	M	M	M
N이 교환된 MerTK	A	M	M	M	M	M
Ig1이 교환된 MerTK	M	A	M	M	M	M
Ig2가 교환된 MerTK	M	M	A	M	M	M
FN1이 교환된 MerTK	M	M	M	A	M	M
FN2가 교환된 MerTK	M	M	M	M	A	M
JM이 교환된 MerTK	M	M	M	M	M	A
전체 Axl	A	A	A	A	A	A
N이 교환된 Axl	M	A	A	A	A	A
Ig1이 교환된 Axl	A	M	A	A	A	A
Ig2가 교환된 Axl	A	A	M	A	A	A
FN1이 교환된 Axl	A	A	A	M	A	A
FN2가 교환된 Axl	A	A	A	A	M	A
JM이 교환된 Axl	A	A	A	A	A	M
N이 결실된 MerTK		M	M	M	M	M
N/Ig1이 결실된 MerTK			M	M	M	M
N/Ig1/Ig2가 결실된 MerTK				M	M	M
N/Ig1/Ig2/FN1이 결실된 MerTK					M	M
N/Ig1/Ig2/FN1/FN2가 결실된 MerTK						M

[0461]

[0462]

이들 도메인-교환된 키메라 또는 결실 돌연변이체(상기 기재된 바와 같이 제조됨)에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 결합을 Carterra LSA를 사용하여 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 시험하였다. 정제된 항-MerTK 항체는 제조업체의 지침(이전에 설명됨)에 따라 아민 커플링에 의해 HC30M 칩(Carterra)에 이중으로 고정되었다. 작제물을 함유하는 상청액을 0.5 mg/mL BSA(HBS-TE, Carterra)를 함유하는 실행 완충액으로 1:1 희석하고, 고정된 항체 위에 주입하였다. 각 작제물 주입 후 표면을 10 mM 글리신 pH 2.0으로 재생하였다. 센서그램은 작제물 결합 패턴을 식별하기 위해 Carterra 에피토프 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. Axl에서 도메인이 결실되거나 교환된 MerTK 작제물에 대한 결합 손실 및/또는 MerTK 도메인이 교환된 Axl 작제물에 대한 결합 증가가 평가되었다. 이러한 연구의 데이터는 항-MerTK 항체 및 인간 MerTK의 다양한 도메인에 대한 그들의 결합에 대한 도메인 결합 맵을 구성하는 데 사용되었다.

[0463]

본 개시내용의 항-MerTK 항체에 더하여, 하기 항-MerTK 항체를 또한 이들 연구에서 사용하였다: 랫트 항-마우스 MerTK 항체 DS5MMER(eBioscience, 클론 ID DS5MMER, 랫트 IgG2a), 마우스 항-인간 MerTK 항체 H1(BioLegend, 클론 ID: 590H11G1E3, 마우스 IgG1), 마우스 항-인간 MerTK 항체 H2(R&D 시스템, 클론 ID: 125518, 마우스 IgG2b), 마우스 항-인간 MerTK 항체 H3(R&D 시스템, 클론 ID 125508, 마우스 IgG2b), 마우스 항-인간 MerTK 항체 H6(eBioscience, 클론 ID: A3KCAT, 마우스 IgG1), 마우스 항-인간 MerTK 항체 H7(Sino Biological, 클론 ID: 09, 마우스 IgG2b), 인간 항-인간 MerTK 항체 M6(W02016/106221에 개시됨, huIgG1 LALAPS) 및 인간 항-인간 MerTK 항체 CDX AB3000(W02020/106461에 개시됨).

표 22

항체	결합 도메인
H6	N-말단
MTK-10	Ig1
MTK-16	
MTK-21	
MTK-25	
MTK-33	
M6	
MTK-22	Ig2/FN1
MTK-06	
MTK-15	
MTK-29	
MTK-30	
CDX AB3000	
H1	Juxta 막 도메인
H2	
H3	
H7	

[0464]

[0465]

이들 결합 연구의 결과는 상기 표 22에 제시되어 있다. 표 22에 제시된 바와 같이, 항-MerTK 항체 H6은 인간 MerTK의 N-말단 영역을 함유하는 키메라 단백질 작제물에 결합하였다. 항-MerTK 항체 MTK-10, MTK-16, MTK-21, MTK-25, MTK-33 및 M6은 MerTK Ig1 도메인을 함유하는 작제물에 결합되었다. 항-MerTK 항체 MTK-22는 MerTK Ig1을 함유하는 키메라 단백질 작제물에 결합되었지만; 항-MerTK 항체 MTK-22 결합은 MerTK FN1 도메인의 존재에 의해 영향을 받았다. 항-MerTK 항체 MTK-06, MTK-15, MTK-29, MTK-30, CDX AB3000, H1 및 H2는 MerTK Ig2 및 FN1 도메인을 모두 포함하는 키메라 단백질 작제물에만 결합했다. 항-MerTK 항체 H3 및 H7은 MerTK 막근접 영역을 함유하는 키메라 단백질 작제물에 결합되었다. 위에서 테스트한 항-MerTK 항체 중 어느 것도 인간 Ax1의 ECD 도메인에 결합하지 않았다(데이터는 표시되지 않음).

[0466]

이들 결과는 MerTK에 대한 Gas6 및 ProS 둘 모두의 결합을 차단하는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 일반적으로 인간 MerTK의 Ig1 도메인에 결합됨을 보여주었다. 이들 결과는 또한 MerTK에 대한 ProS 단독의 결합을 차단하는 본 개시내용의 항-MerTK 항체가 일반적으로 두 Ig2/FN1 도메인의 조합에 결합됨을 보여주었다.

[0467]

실시예 24: 트랜스제닉 마우스 결장암 모델에서 항-MerTK 항체 치료의 효과

[0468]

생체내 종양 성장에 대한 항-MerTK 항체의 효과는 마우스가 인간 MerTK를 포함하도록 형질전환된 생체내 마우스 결장암 모델을 사용하여 다음과 같이 수행되었다. MC38 마우스 암 세포는 huMerTK 녹-인(KI) 마우스(Ozgene, Perth, Australia)의 면도된 오른쪽 옆구리에 피하 이식되었으며, 여기서 인간 MerTK는 마우스 계놈에 도입되었다. 종양 크기가 약 80~130 mm³ 부피에 도달했을 때, 마우스는 10 mg/kg의 MTK-33 + 3 mg/kg의 항-PDL1(클론 BM1), 10 mg/kg의 MTK-16 + 3 mg/kg의 항-PDL1, 3 mg/kg의 항-PDL1 단독 또는 10 mg/kg의 대조군 항체로 주 2회 처리하였다. 종양 부피는 주 3회 측정하였다.

[0469]

도 20a는 항-PDL1 항체와 항-MerTK 항체 MTK-16 또는 항-MerTK 항체 MTK-33의 조합이 항-PDL1 항체 단독 또는 대조군 항체로 처리된 마우스에서 관찰된 것과 비교하여 종양 성장 속도를 적당히 감소시켰음을 보여준다. 도 20b는 각 그룹에서 개별 마우스의 종양 성장 및 MTK-16 또는 MTK-33과 항-PDL1의 조합 치료로 인해 9마리 마우스 중 3마리 또는 4마리로부터 종양의 완전한 퇴행을 초래함을 보여준다. 따라서, 이 데이터는 항-PDL1 항체와 조합된 인간 MerTK 결합 항-MerTK 항체 MTK-16 또는 MTK-33이 종양 성장을 억제하는 효능을 개선했음을 보여준다.

[0470]

실시예 25: 무린 항-MerTK 마우스 항체의 인간화

- [0471] 본 개시내용의 특정 모 마우스 항-MerTK 항체의 인간화 변이체를 다음과 같이 생성하였다.
- [0472] 모 마우스 항-MerTK 항체 MTK-16은
- [0473] LIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNHGMNWKQDPGKGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFSMETSASAAFLQINNKNEDTATYFCARKGVT AARYFDYWGGTTLTVSS(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0474] DIVMTQSPKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRTAVAWYKKKPGQSPKALINLASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPLTFGGGT KLEIK(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 함유한다.
- [0475] 모 마우스 항-MerTK 항체 MTK-33은
- [0476] QVQLQQPGPELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHWIKQRPQGLEWIGVIDPSDNYINYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYYCAREAGT RGYFDYWGGTTLTVSS(서열번호 37)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0477] SIVMTQTPKFLVLSAGDRVIITCKASQSVSNITVAWYQQKPGQSPKLLIYYASNRYTGVDRFTGSGYGTDFTTISTVQAEDLAVYFCQQDYRSPFTFGSGT QLEMK(서열번호 72)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 함유한다.
- [0478] 모 마우스 항-MerTK 항체 MTK-15는
- [0479] QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGVHVKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFAFSLETSAAYLQINNKNEDMATYFCARGNRY AYMDYWGGTTSVTSS(서열번호 19)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0480] QIVLSQSPAILSASPGKEVTMTCRASSSVSYMHYQQKSGSSPKPWYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSSNPRTFGGGTK LEIK(서열번호 54)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 함유한다.
- [0481] 모 마우스 항-MerTK 항체 MTK-29는
- [0482] QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKSSGFTFTTYGMSVVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYDDFKGRFAFSLETSAAYLQINNKNEDTATYFCARYTNY GYFDYWGGTTLTVSS(서열번호 33)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0483] QIVLSQSPAILSASPGKEVTMTCRATSSVGYMHYQQKPGSSPKPWYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEHAATYYCQQWGSNPFTFGSGTK LEIK(서열번호 68)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 함유한다.
- [0484] 비-인간 항체를 인간화하는 한 가지 방법은 비-인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 CDR을 인간 항체 수용체 프레임워크로 이식하는 것이다. 이러한 CDR 이식은 프레임워크의 교란으로 인해 그의 표적에 대한 인간화 항체의 친화도가 약화되거나 완전히 상실될 수 있다. 결과적으로, 인간화의 결과로 약화된 또는 손실된 친화성을 회복하기 위해 인간 프레임워크의 특정 아미노산 잔기를 뮤린 항체 프레임워크의 해당 위치에서 아미노산 잔기로 대체해야 할 수 있다(역돌연변이라고 함). 따라서, 선택된 인간 항체 생식계열 수용체 프레임워크의 맥락에서 대체될 아미노산 잔기는 인간화 항체가 기능 및 파라토프를 실질적으로 유지하도록 결정되어야 한다. 또한, 우수한 제조 가능성 및 다운스트림 개발을 위해 유지되거나 개선된 열 안정성 및 용해도가 요구된다.
- [0485] 간략하게, 인간화된 마우스 항-MerTK 단일클론 항체의 VH 및 VL 아미노산 서열을 IMGT로부터 얻은 인간 VL, VH, LJ 및 HJ 작용성 생식계열 아미노산 서열과 비교하였다(<http://www.imgt.org/>). 유사-유전자 및 오픈 리딩 프레임은 이러한 분석에서 제외되었다. 하나의 마우스 단일클론 항체(쿼리)에 대해, 가장 유사한 VH 중 하나 또는 두 개와 가장 유사한 VL 생식계열 아미노산 서열 중 하나를 선택하고 가장 유사한 VJ 및 HJ 유전자와 조합하여 하나 또는 두 개의 인간화 아미노산 서열을 생성했다. 인간 프레임워크 상에 이식될 CDR은 AbM 정의에 따라 정의되었다.
- [0486] MOE(분자 작동 환경, Chemical Computing Group, Montreal, Canada)의 BioMOE 모듈을 이용하여 마우스 항-MerTK 단일클론 항체 MTK-15 및 MTK-29를 인간화하는 과정에서 구조-기반 항체 모델링을 적용하였다. 간단히 말해서, 마우스 단일클론 항체 MTK-15 및 MTK-29의 VH 및 VL 아미노산 서열을 위에서 언급한 바와 같이 IMGT(<http://www.imgt.org/>)에서 얻은 인간 VL, VH, LJ, HJ 작용성 생식계열 아미노산 서열과 비교하였다. 가장 유사한 VH 중 3개 및 가장 유사한 VL 생식계열 아미노산 서열 중 3개를 선택하고, 가장 유사한 VJ 및 HJ 유전자와 조합하여 5 내지 8개의 인간화 아미노산 서열을 생성하였다.
- [0487] 질의 및 인간화 아미노산 서열은 BioMOE 모듈 또는 MOE(분자 작동 환경, Chemical Computing Group, Montreal, Canada)의 항체 모델러(Modeler) 모듈을 사용하여 Fv 상동성 모델을 생성하는 데 사용하였다. AMBER10:EHT 힘장 분석은 전체 항체 상동성 모델링 프로세스를 통한 에너지 최소화를 위해 사용하였다. 획득한 Fv 상동성 모델을 기반으로 VL과 VH 사이의 상호작용 에너지, 좌표-기반 등전점(3D pI), 소수성 패치 및 하전된 표면적과 같은 분

자 설명자를 MOE에서 제공한 스코어링 메트릭으로 계산, 분석 및 분류했다. 이러한 분자 설명자는 단백질 발현, 정제, 결합 친화성 연구 및 기능 분석을 포함한 다운스트림 실험 절차에 대한 인간화 단일클론 항체의 우선 순위를 지정하는 데 사용하였다.

- [0488] MOE의 BioMOE 모듈은 역돌연변이를 위한 잠재적인 잔기를 시각화하고 분류하기 위한 도구인 돌연변이 부위 속성을 제공한다. 이러한 맥락에서, 역돌연변이는 인간화 아미노산 서열을 대체하는 원래의 질의 아미노산 서열로 복귀되는 아미노산 치환으로 정의된다. 이 도구를 사용하여 원래 쿼리(참조)를 3D Fv 상동성 모델의 1차 아미노산 서열과 3D 구조 모두에 대해 선택된 인간화 변이체와 개별적으로 비교하였다.
- [0489] 참조(즉, 모) 항체와 인간화 변이체 간의 변화는 아미노산 유형 차이, CDR 잔기와의 상호작용 가능성, VL/VH 페어링에 대한 영향 가능성, 및 CDR 내부 및 부근에서의 소수성 및 하전된 표면적의 잠재적 변화에 기반하여 분류되었다.
- [0490] 상당한 전하 차이를 가지거나 강한 H-결합 상호작용을 함유하는 CDR 또는 VL/VH 경계면 근처의 돌연변이를 개별적으로 평가하고, 유의하게 파괴적인 돌연변이를 원래의 질의 잔기로 복귀시켰다.
- [0491] 인간화 항-MerTK 항체 MTK-33, MTK-29, 및 MTK-16의 친화도 성숙도 수행하였다. 간단히 말해서, 중쇄 또는 경쇄의 특정 아미노산 잔기를 선택적으로 돌연변이시키고, 추가 라운드의 스크리닝을 통해 결합이 개선된 돌연변이체를 선택하였다. 이 프로세스는 특이성, 중 교차-반응성 및 현상 프로파일을 동시에 개선했다. 본원에 기술된 친화도-성숙된 항-MerTK 항체의 특징화에는 Carterra LSA에 대한 SPR 친화도 측정 및 인간 대식세포에 대한 이페로사이토시스 차단 분석이 포함되었다. 여러 라운드의 친화도 성숙 후, 원하는 친화도를 갖는 항-MerTK 항체를 얻었다. 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)의 아미노산 서열은 하기 표 23(MTK-15 변이체), 표 24(MTK-16 변이체), 표 25(MTK-29 변이체) 및 표 26(MTK-33 변종)에 제공되어 있다. 표 23, 24, 25 및 26에서 각 사슬의 초가변 영역(HVR)에 밑줄표시되어 있다.
- [0492] 표 27 및 표 28은 각각 항-MerTK 항체 MTK-15 변이체에 대한 중쇄 HVR 및 경쇄 HVR에 대한 아미노산 서열을 제공한다. 표 29 및 표 30은 각각 항-MerTK 항체 MTK-16 변이체에 대한 중쇄 HVR 및 경쇄 HVR에 대한 아미노산 서열을 제공한다. 표 31 및 표 32는 각각 항-MerTK 항체 MTK-29 변이체에 대한 중쇄 HVR 및 경쇄 HVR에 대한 아미노산 서열을 제공한다. 표 33 및 표 34는 각각 항-MerTK 항체 MTK-33 변이체에 대한 중쇄 HVR 및 경쇄 HVR에 대한 아미노산 서열을 제공한다.

표 23

항목	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-15.1	QVQLVQSGSELEKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPYTAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGNRYAYQDYWGQ GTLVTVSS	234	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVSYMHVYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSLEPEDFAVYYCQOWSS NPRTFGGGTKVEIK	247
MTK-15.2	QVQLVQSGSELEKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPYTAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGNRYAYMDYWGQ GTLVTVSS	235	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVSYMHVYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSLEPEDFAVYYCQOWSS NPRTFGGGTKVEIK	247
MTK-15.3	QVQLVQSGSELEKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPYTAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGNRYAYMDYWGQ GTLVTVSS	236	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVSYMHVYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSLEPEDFAVYYCQOWSS NPRTFGGGTKVEIK	248
MTK-15.4	QVQLVQSGSELEKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPYTAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGNRYAYMDYWGQ GTLVTVSS	236	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVSYMHVYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSLEPEDFAVYYCQOWSS NPRTFGGGTKVEIK	249
MTK-15.5	QVQLVQSGSELEKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPYTAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCTRGRYAYMDYWGQ GTLVTVSS	237	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVSYMHVYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSLEPEDFAVYYCQOWSS NPRTFGGGTKVEIK	249
MTK-15.6	QVQLVQSGSELEKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPYTAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGNRYAYMDYWGQ GTLVTVSS	238	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVSYMHVYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSLEPEDFAVYYCQOWSS NPRTFGGGTKVEIK	249
MTK-15.7	QVQLVQSGSELEKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPYTAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCVRGNRYAYMDYWGQ GTLVTVSS	239	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSGVSYMHVYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSLEPEDFAVYYCQOWSS NPRTFGGGTKVEIK	250
MTK-15.8	QVQLVQSGSELEKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPYTAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGVRYAYMDYWGQ GTLVTVSS	240	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVSYMHVYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSLEPEDFAVYYCQOWSS NPRTFGGGTKVEIK	251

[0493]

항제	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-15.9	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGRYAYMDYWGQ GTLVTIVSS	241	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSTSYMHVYQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YLTITSSLEPEDFAVYYCQQWSS NPRTFGGGTKVEIK	252
MTK-15.10	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFANYGVHWRQAPGQG LEWMGWINTYQGEPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCTRGARYAYMDYWGQ GTLVTIVSS	242	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSTSYMHVYQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YLTITSSLEPEDFAVYYCQQWSS NPRTFGGGTKVEIK	249
MTK-15.11	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFANYGVHWRQAPGQG LEWMGWINTYEGEPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGNRYAYQDYWGQ GTLVTIVSS	243	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSTSYMHVYQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YLTITSSLEPEDFAVYYCQQWSS NPRTFGGGTKVEIK	247
MTK-15.12	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFANYGVHWRQAPGQG LEWMGWINTYQGEPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGVRYAYMDYWGQ GTLVTIVSS	244	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSTSYMHVYQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YLTITSSLEPEDFAVYYCQQWSS NPRTFGGGTKVEIK	251
MTK-15.13	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARGNRYAYEDYWGQ GTLVTIVSS	245	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSTSYMHVYQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YLTITSSLEPEDFAVYYCQQWSS NPRTFGGGTKVEIK	253
MTK-15.14	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQICSLKA EDTAVYYCARGNRYAYMDYWGQ GTLVTIVSS	246	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSTSYMHVYQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YLTITSSLEPEDFAVYYCQQWSS NPRTFGGGTKVEIK	247
MTK-15.15	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFTNYGVHWRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQICSLKA EDTAVYYCARGNRYAYMDYWGQ GTLVTIVSS	246	QIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASSTSYMHVYQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPDRFSGSGSGTS YLTITSRLEPEDFAVYYCQQWSS NPRTFGGGTKVEIK	254

[0494]

표 24

항제	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-16.1	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFTNHGMNWRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARKGVIAARYFDYW GQGTIVIVSS	255	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC KASQNVRIAVAWYQKPGKAPKR LIYLASNRHTGVPSRFSGSGSGT EFTLTISNLQPEDFATYYCLQHW NYPLIFGGGKVEIK	257
MTK-16.2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYTFTNHGMNWRQAPGQG LEWMGWINTYTGEPTYADDFKG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARKGVIAARYFDYW GQGTIVIVSS	256	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC RASQNVRIAVAWYQKPGKAPKR LIYLASNRHTGVPSRFSGSGSGT EFTLTISNLQPEDFATYYCLQHW NYPLIFGGGKLEIK	258

[0495]

표 25

항체	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-29.1	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYIFTSYGLSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGIFDYWGQ GILVTIVSS	259	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVGYMHWYQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTD FILTISSRLPEDFAVYYCQQWGS WPFTFGQGTKLEIK	274
MTK-29.2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGFTFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYDDDFKG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGIFDYWGQ GILVTIVSS	260	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC RASSSVGYMHWYQKPGKAPKPL IYATSNLASGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQQWGS IPFTFGGGTKVEIK	275
MTK-29.3	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGFTFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPAYTDDDFKG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GILVTIVSS	261	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC RASSSVGYMHWYQKPGKAPKLL IYATSNLASGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	276
MTK-29.4	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASSYTFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYDDDFKG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GILVTIVSS	262	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC RASSSVGYMHWYQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	277
MTK-29.5	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYIFTSYGLSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYDDDFKG RFVFSLDTSVSTAYLQISPLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GILVTIVSS	263	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC RASSSVGYMHWYQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	277
MTK-29.6	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASSYTFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYDDDFKG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GILVTIVSS	264	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC RASSSVGYMHWYQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	277
MTK-29.7	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASSYTFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPSYDDDFKA RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GILVTIVSS	265	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC RASSSVGYMHWYQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	277

[0496]

항제	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-29.8	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYIFTTYGLSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTIYDDFKG RFVFSLDITNVSTAYLQISSSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTVSS	266	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITC RASSSVGYMHWYQQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FILTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	277
MTK-29.9	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYIFTTYGLSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTIYDDFKG RFVFSLDITSVSTAYLQISSSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTVSS	267	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITC RASSSVGYMHWYQQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTG FILTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	278
MTK-29.10	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KTSSYFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTIYDDFKG RFVFSLDITSVSTAYLQISSSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTVSS	268	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVGYMHWYQQKPGQAPRLL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTD FILTISRLEPEDFAVYYCQQWGS LPFTFGGGTKLEIK	279
MTK-29.11	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASSYFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTDSGVPTIYDDFKG RFVFSLDITSVSTAYLQISSSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTVSS	269	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSSVGYMHWYQQKPGQAPRLL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTD FILTISRLEPEDFAVYYCQQWGS LPFTFGGGTKLEIK	279
MTK-29.12	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASSYFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTMSGVPTIYDDFKG RFVFSLDITSVSTAYLQISSSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTVSS	264	DIQLTQSPGFLSASVGDRTITC RASSSVGYMHWYQQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FILTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	280
MTK-29.13	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASSYFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTASGVPTIYDDFKG RFVFSLDITSVSTAYLQISSSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTVSS	270	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITC RASSSVGYMHWYQQEPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FILTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	281
MTK-29.14	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASSYFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPSYIDDFKA RFVFSLDITSVSTAYLQISSSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTVSS	265	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITC RASSSVGYMHWYQQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FILTIFSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	282
MTK-29.15	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASSYFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTMSGVPTIYDDFKG RFVFSLDITSVSTAYLQISSSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTVSS	264	DIQLTQSPSFPASVGDRTITC RASSSVGYMHWYQQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FILTISSLQPEDFATYYCQQWGS LPFTFGQGTKLEIK	283

[0497]

항체	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-29.16	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYIFTSYGLSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYTDDFKG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTIVSS	271	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITC RASSSVGYMHWYQQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQWGR LPFTFGQGTKLEIK	284
MTK-29.17	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYIFTSYGLSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTIVSS	272	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITC RSSSVGYMHWYQQKPGKAPKLL IYATSNLAQGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCQWGS LPFTFGQGTKLEIK	285
MTK-29.18	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGYIFTSYGLSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYTDDFKG RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARYTNYGVFDYWGQ GTLVTIVSS	271	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASSTVGYMHWYQQKPGQAPRLL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQWGS LPFTFGGGTKLEIK	286
MTK-29.19	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGFTFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQICSLKA EDTAVYYCARYTNYGYFDYWGQ GTLVTIVSS	273	QIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC RATSSVGYMHWYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPDRFSGSGSGTS YTLTISRLEPEDFAVYYCQWGS NPFTFGQGTKLEIK	287
MTK-29.20	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGFTFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQICSLKA EDTAVYYCARYTNYGYFDYWGQ GTLVTIVSS	273	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RATSSVGYMHWYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPDRFSGSGSGTS YTLTISRLEPEDFAVYYCQWGS NPFTFGQGTKLEIK	288
MTK-29.21	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC KASGFTFTTYGMSWVRQAPGQG LEWMGWINTYSGVPTYAQGFTG RFVFSLDTSVSTAYLQICSLKA EDTAVYYCARYTNYGYFDYWGQ GTLVTIVSS	273	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RATSSVGYMHWYQQKPGQAPRPL IYATSNLASGIPARFSGSGSGTS YTLTISSELEPEDFAVYYCQWGS NPFTFGQGTKLEIK	289

[0498]

표 26

항체	증쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAWTRGYFNYWG QGTLVTVSS	290	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASLRVTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIATYYCQQDY RSPFTFGQGTKLEIK	309
MTK-33.2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	291	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASGSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIATYYCQQDY RSPFTFGQGTKLEIK	310
MTK-33.3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAWTRGYFDYWG QGTLVTVSS	292	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASRSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIATYYCQQDY RSPFTFGQGTKLEIK	311
MTK-33.4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINMNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	293	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIATYYCQQDR RSPFTFGQGTKLEIK	312
MTK-33.5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC MASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	294	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIGTYYCQQDY RSPFTFGQGTKLEIK	313
MTK-33.6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC MASGYTFRSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	295	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASRSVSNIMAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIATYYCQQDY RSPFTFGQGTKLEIK	314
MTK-33.7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNAKFQG RVIMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	296	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC GASQSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLPEDIATYYCQQDY RSPFTFGQGTKLEIK	315

[0499]

항체	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-33.8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAWTRGYFNYWG QGTLVTVSS	290	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSVSRIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSTRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDATYYCQDDY RSPFTFGQGTKLEIK	316
MTK-33.9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDRYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	297	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASASVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSTRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDATYYCQDDY RSPFTFGQGTKLEIK	317
MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASSYSFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	298	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QAGQSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSTRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDATYYCQDDY RSPFTFGQGTKLEIK	318
MTK-33.11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAWTRGYFDYWG QGTLVTVSS	292	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASRSVRNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSTRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDATYYCQDDY RSPFTFGQGTKLEIK	319
MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFVSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	299	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSTRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDATYYCQDDY RSPFTFGQGTKLEIK	320
MTK-33.13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQG RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	300	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASRSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSTRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDATYYCQDDY RSPFTFGQGTKLEIK	311
MTK-33.14	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	301	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSTRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDATYYCQDDY RSPFTFGQGTKLEIK	321
MTK-33.15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYWMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFQV RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	302	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASRSVSNIVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSTRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDATYYCQDDY RSPFTFGQGTKLEIK	322

[0500]

항체	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-33.16	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASWYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	303	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC QASRSVSNITVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQQDY RSPFTFGQGTKLEIK	311
MTK-33.17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIAFSDNYINYNQKFRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	304	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC QASRSVSNITVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQQDM RSPFTFGQGTKLEIK	322
MTK-33.18	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	305	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC QASRSVSNITVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQQDM RSPFTFGQGTKLEIK	322
MTK-33.19	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	301	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC QASRSVSNITVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQQDM RSPFTFGQGTKLEIK	323
MTK-33.20	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	301	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC QASRSVSNITVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCAQDM RSPFTFGQGTKLEIK	324
MTK-33.21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	301	DIQMTQSPSSLSASVGGRTITC QASRSVSNITVAWYQQKPGKAPKL LIYYVSNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQQDM RSPFTFGQGTKLEIK	325
MTK-33.22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKLRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	306	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC QASRSVSNITVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQQDM RSPFTFGQGTKLEIK	326
MTK-33.23	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAYTRGYFDYWG QGTLVTVSS	307	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC IASRSVSNITVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQQDM RSPFTFGQGTKLEIK	327

[0501]

항체	중쇄 가변	서열 번호	경쇄 가변	서열 번호
MTK-33.24	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASSYTFSTSYMMHWVRQAPGQG LEWIGVIDPSDNYINYNQKFRG RVMTMRDSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCAREAGTRGYFDYWG QGTLVTVSS	308	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC QASRSVSRTVAWYQQKPGKAPKL LIYYASNRYTGVPSRFGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQQDM RSPFTFGQGTKLEIK	328

[0502]

표 27

항체	HVR-H1	서열번호	HVR-H2	서열번호	HVR-H3	서열번호
MTK-15.1	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GNRYAYQDY	334
MTK-15.2	NYGVH	83	WGNTYTGEPT YAQGFTG	330	GNRYAYMDY	138
MTK-15.3	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GNRYAYMDY	138
MTK-15.4	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GNRYAYMDY	138
MTK-15.5	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GTRYAYMDY	335
MTK-15.6	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	331	GNRYAYMDY	138
MTK-15.7	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GNRYAYMDY	138
MTK-15.8	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GVRAYMDY	336
MTK-15.9	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GYRYAYMDY	337
MTK-15.10	NYGVH	83	WINTYQGEPT YAQGFTG	332	GARYAYMDY	338
MTK-15.11	NYGVH	83	WINTYEGET YAQGFTG	333	GNRYAYQDY	334
MTK-15.12	NYGVH	83	WINTYQGEPT YAQGFTG	332	GVRAYMDY	336
MTK-15.13	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GNRYAYEDY	339
MTK-15.14	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GNRYAYMDY	138
MTK-15.15	NYGVH	83	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	GNRYAYMDY	138

[0503]

표 28

항체	HVR-L1	서열번호	HVR-L2	서열번호	HVR-L3	서열번호
MTK-15.1	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.2	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.3	RASSHVSYMH	340	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.4	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.5	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.6	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.7	RASSGVSYMH	342	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.8	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.9	RASSSTSYMH	343	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.10	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.11	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.12	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.13	RASSSVQYMH	344	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.14	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210
MTK-15.15	RASSSVSYMH	158	ATSNLAS	187	QQWSSNPRT	210

[0504]

표 29

항체	HVR-H1	서열번호	HVR-H2	서열번호	HVR-H3	서열번호
MTK-16.1	NHGMN	84	WINTYTGEPT YAQGFTG	329	KGVTAAARYF DY	139
MTK-16.2	NHGMN	84	WINTYTGEPT YADDFKG	99	KGVTAAARYF DY	139

[0505]

표 30

항체	HVR-L1	서열번호	HVR-L2	서열번호	HVR-L3	서열번호
MTK-16.1	KASQNVRTAVA	169	LASNRHT	195	LQHWNYPLT	219
MTK-16.2	RASQNVRTAVA	345	LASNRHT	195	LQHWNYPLT	219

[0506]

표 31

항체	HVR-H1	서열번호	HVR-H2	서열번호	HVR-H3	서열번호
MTK-29.1	SYGLS	346	WINTYSGVPT YAQGFTG	348	YTNYGIFDY	355
MTK-29.2	TYGMS	95	WINTYSGVPT YTDDFKG	119	YTNYGIFDY	355
MTK-29.3	TYGMS	95	WINTYSGVPA YTDDFKG	349	YTNYGIFDY	356
MTK-29.4	TYGMS	95	WINTYSGVPT YTDDFKG	119	YTNYGIFDY	356
MTK-29.5	SYGLS	346	WINTYSGVPT YTDDFKG	119	YTNYGIFDY	356
MTK-29.6	TYGMS	95	WINTMSGVPT YTDDFKG	350	YTNYGIFDY	356
MTK-29.7	TYGMS	95	WINTYSGVPS YTDDFKA	351	YTNYGIFDY	356
MTK-29.8	TYGLS	347	WINTYSGVPT YTDDFKG	119	YTNYGIFDY	356
MTK-29.9	SYGLS	346	WINTYSGVPT YTDDFKG	119	YTNYGIFDY	356
MTK-29.10	TYGMS	95	WINTYSGVPT YTDDFKG	119	YTNYGIFDY	356
MTK-29.11	TYGMS	95	WINTDSGVPT YTDDFKG	352	YTNYGIFDY	356
MTK-29.12	TYGMS	95	WINTMSGVPT YTDDFKG	350	YTNYGIFDY	356
MTK-29.13	TYGMS	95	WINTASGVPT YTDDFKG	353	YTNYGIFDY	356
MTK-29.14	TYGMS	95	WINTYSGVPS YTDDFKA	351	YTNYGIFDY	356
MTK-29.15	TYGMS	95	WINTMSGVPT YTDDFKG	350	YTNYGIFDY	356
MTK-29.16	SYGLS	346	WVNTYSGVPT YTDDFKG	354	YTNYGIFDY	356
MTK-29.17	SYGLS	346	WINTYSGVPT YAQGFTG	348	YTNYGIFDY	356
MTK-29.18	SYGLS	346	WVNTYSGVPT YTDDFKG	354	YTNYGIFDY	356
MTK-29.19	TYGMS	95	WINTYSGVPT YAQGFTG	348	YTNYGIFDY	151
MTK-29.20	TYGMS	95	WINTYSGVPT YAQGFTG	348	YTNYGIFDY	151
MTK-29.21	TYGMS	95	WINTYSGVPT YAQGFTG	348	YTNYGIFDY	151

[0507]

표 32

항체	HVR-L1	서열번호	HVR-L2	서열번호	HVR-L3	서열번호
MTK-29.1	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWGSWPFT	360
MTK-29.2	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWGSIPFT	361
MTK-29.3	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWGSIPFT	362
MTK-29.4	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.5	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.6	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.7	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.8	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.9	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.10	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWGSIPFT	362
MTK-29.11	RASSSVGYMH	341	ATSNLAS	187	QQWGSIPFT	362
MTK-29.12	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.13	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.14	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.15	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.16	RASSSVGYMH	341	ATSNLAQ	359	QQWGRIPFT	363
MTK-29.17	RSSSVGYMH	357	ATSNLAQ	359	QQWGSIPFT	362
MTK-29.18	RASSTVGYMH	358	ATSNLAS	187	QQWGSIPFT	362
MTK-29.19	RATSSVGYMH	181	ATSNLAS	187	QQWGSNPFT	208
MTK-29.20	RATSSVGYMH	181	ATSNLAS	187	QQWGSNPFT	208
MTK-29.21	RATSSVGYMH	181	ATSNLAS	187	QQWGSNPFT	208

[0508]

표 33

항제	HVR-H1	서열번호	HVR-H2	서열번호	HVR-H3	서열번호
MTK-33.1	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAWTRGYFN Y	373
MTK-33.2	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.3	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAWTRGYFD Y	374
MTK-33.4	SYWMH	90	VIDPSDNYIN MNQKFQG	365	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.5	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.6	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.7	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNAKFQG	366	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.8	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAWTRGYFN Y	373
MTK-33.9	SYWMH	90	VIDPSDRYIN YNQKFQG	367	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.10	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFRG	368	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.11	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAWTRGYFD Y	374
MTK-33.12	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFRG	368	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.13	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.14	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFRG	368	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.15	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQV	369	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.16	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFQG	364	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.17	SYWMH	90	VIAPSDNYIN YNQKFRG	370	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.18	SYWMH	90	VISPSDNYIN YNQKFRG	371	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.19	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFRG	368	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.20	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFRG	368	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.21	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFRG	368	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.22	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKLRG	372	EAGTRGYFD Y	155
MTK-33.23	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFRG	368	EAYTRGYFD Y	375
MTK-33.24	SYWMH	90	VIDPSDNYIN YNQKFRG	368	EAGTRGYFD Y	155

[0509]

표 34

항체	HVR-L1	서열번호	HVR-L2	서열번호	HVR-L3	서열번호
MTK-33.1	QASQSVSNIVA	376	YASLRYT	388	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.2	QASGVSNTIVA	377	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.3	QASRSVSNTIVA	378	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.4	QASQSVSNIVA	376	YASNRYT	203	QQDRSPFT	392
MTK-33.5	QASQSVSNIVA	376	YASNRET	389	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.6	QASRSVSNTMA	379	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.7	QASQSVSNIVA	380	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.8	QASQSVSRTIVA	381	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.9	QASASVSNTIVA	382	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.10	QAGQSVSNIVA	383	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.11	QASRSVRNTIVA	384	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.12	QASQSVSNIVA	376	YASNRYT	203	RQDTRSPFT	393
MTK-33.13	QASRSVSNTIVA	378	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.14	QASQSVSNIVA	376	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.15	QASRSVSNTIVA	378	YASNRYT	203	QQDMRSPFT	394
MTK-33.16	QASRSVSNTIVA	378	YASNRYT	203	QQDYRSPTFT	231
MTK-33.17	QASRSVSNTIVA	378	YASNRYT	203	QQDMRSPFT	394
MTK-33.18	QASRSVSNTIVA	378	YASNRYT	203	QQDMRSPFT	394
MTK-33.19	QASRSVSATIVA	385	YASNRYT	203	QQDMRSPFT	394
MTK-33.20	QASRSVSNTIVA	378	YASNRYT	203	AQDMRSPFT	395
MTK-33.21	QASRSVSNTIVA	378	YVSNRYT	390	QQDMRSPFT	394
MTK-33.22	QASRSVSNTIVA	378	YASNRRIT	391	QQDMRSPFT	394
MTK-33.23	IASRSVSNTIVA	386	YASNRYT	203	QQDMRSPFT	394
MTK-33.24	QASRSVSRTIVA	387	YASNRYT	203	QQDMRSPFT	394

[0510]

[0511] 실시예 26: 인간화 및 친화도-성숙된 항-MerTK 항체로의 이페로사이토시스 차단

[0512] 이페로사이토시스를 차단하는 본 개시내용의 인간화 및 친화도-성숙된 항-MerTK 항체의 능력을 하기 변형과 함께 실시예 11에서 상기 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 평가하였다. 분화된 인간 대식세포를 100 nM 텍사메타손(Sigma-Aldrich) 및 10 µg/ml huM-CSF(R&D 시스템)로 2일 동안 처리하였다. 분극된 대식세포의 50,000개 세포를 96-웰 플레이트에 시딩했다. 인간화 또는 친화도 성숙 항-MerTK 항체를 66.6 nM 내지 4 pM의 최종 농도 범위로 적정한 다음, 각 연속 희석된 항체를 37°C에서 30분 동안 각 웰에 첨가하였다.

[0513] 스타우로스포린-유도된 아포토시스 Jurkat 세포를 pHrodo(ThermoFisher)로 표지한 다음, 1시간 동안 1:4 비율(1 대식세포:4 Jurkat 세포)로 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 PBS로 세척한 다음, 세포를 암실에서 얼음 위에서 30분 동안 APC-접합된 항-인간 CD14로 염색하였다. 그런 다음 세포를 FACS 완충액(PBS + 2% FBS)에서 2회 세척하고, BD FACS Canto II에서 유세포 분석을 수행하였다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석했다. 이 실험에서, 배지 단독으로 배양된 대식세포를 사용하여 기준 이페로사이토시스 수준을 정립하고, 이를 100% 이페로사이토시스 활성으로 설정했다. 상대 이페로사이토시스 활성은 항-MerTK 항체로 처리된 세포에서 관찰된 것과 비교하여 배지 단독으로 처리된 세포에서 관찰된 이페로사이토시스의 백분율로 계산하였다. 이들 연구의 결과를 하기 표 35에 나타내었다.

표 35

항체	적어도 3 개의 상이한 공여자로부터의 이페로사이토시스 차단 활성 평균 IC50(nM)
MTK-15.1	0.594
MTK-15.2	0.867
MTK-15.3	1.006
MTK-15.4	0.764
MTK-15.5	0.556
MTK-15.6	0.506
MTK-15.7	0.789
MTK-15.8	0.648
MTK-15.9	2.432
MTK-15.10	0.579
MTK-15.11	1.014
MTK-15.12	1.016
MTK-15.13	0.722
MTK-15.14	0.902
MTK-15.15	0.228
MTK-16.1	0.363
MTK-16.2	1.010
MTK-29.5	0.572
MTK-29.7	0.768
MTK-29.8	0.844
MTK-29.9	0.632
MTK-29.10	0.823
MTK-29.11	1.006
MTK-29.12	1.119
MTK-29.13	0.974
MTK-29.14	0.719
MTK-29.15	0.963
MTK-29.16	0.433
MTK-29.17	0.963
MTK-29.18	0.697
MTK-29.19	0.705
MTK-29.20	0.500
MTK-29.21	0.819
MTK-33.1	5.5
MTK-33.5	2.248
MTK-33.7	7.542
MTK-33.8	23.69
MTK-33.10	8.850
MTK-33.11	0.453
MTK-33.12	0.257
MTK-33.13	1.641
MTK-33.14	3.568
MTK-33.15	0.480

[0514]

항체	적어도 3 개의 상이한 공여자로부터의 이페로사이토시스 차단 활성 평균 IC50(nM)
MTK-33.16	0.807
MTK-33.17	7.494
MTK-33.19	0.348
MTK-33.20	0.457
MTK-33.21	0.534
MTK-33.22	0.629
MTK-33.23	0.405
MTK-33.24	0.480
MTK-33.25	0.457

[0515]

[0516]

표 35에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 인간화 및 친화도-성숙된 항-MerTK 항체는 다양한 IC50 값을 나타내는 인간 대식세포에 의한 이페로사이토시스를 차단하는데 효과적이었다. 항-MerTK 항체 MTK-15, MTK-16 및 MTK-33의 특정 친화도-성숙된 변이체는 상응하는 모 항-MerTK 항체와 유사한 IC50 값을 나타내었다(상기 실시예 11

참조). 항-MerTK 항체의 특정 다른 친화도 성숙 변이체는 이페로사이토시스를 차단하기 위해 더 낮은 IC50 값을 나타냈다(예를 들어, MTK-15.1, MTK-15.4, MTK-15.5, MTK-15.6, MTK-15.7, MTK-15.8, MTK-15.10, MTK-15.13, MTK-15.15, MTK-16.1 및 MTK-33.15). MTK-15의 친화도-성숙된 변이체는 0.228 nM 내지 2.4 nM의 IC50 값 범위를 나타내었고; MTK-16의 친화도-성숙된 변이체는 0.36 nM 내지 1.01 nM의 IC50 값 범위를 나타내었고; MTK-29의 친화도-성숙된 변이체는 0.5 nM 내지 1.12 nM의 IC50 값 범위를 나타내었고; MTK-33의 친화도-성숙된 변이체는 0.41 nM 내지 23.9 nM의 IC50 값 범위를 나타내었다.

[0517] **실시예 27: 인간화 및 친화도-성숙된 항-MerTK 항체의 결합 동역학**

[0518] 인간, 뮤린 및 사이노몰구스 MerTK 단백질에 대한 본 개시내용의 인간화 및 친화도-성숙된 항-MerTK 항체의 결합 동역학을 다음과 같이 평가하였다. 간단히 말해서, 300 µl/웰로 10 mM 아세트이트, pH 4.25(Carterra, Salt Lake City, Utah)에서 10 µg/ml로 희석하여 항-MerTK 항체를 제조하였다. 100 mM MES pH 5.5, 100 mM 설포-NHS, 400 mM EDC의 1:1:1 혼합물(모두 MES pH 5.5로 재구성됨; 분석을 실행하기 직전에 각 100 µl를 바이알에 혼합함)을 7분 주입하여 단일 채널 플로우 셀을 사용하여 HC200M 센서 칩(Carterra)을 활성화하였다. 다채널 어레이 플로우 셀로 전환한 후, 항체를 15분 동안 96-스팟 어레이의 활성화된 칩 위에 주입했다. 단일 채널 플로우 셀을 사용하여 7분 동안 1 M 에탄올아민 pH 8.5(Carterra)를 주입하여 칩 상의 나머지 비결합 활성 기를 차단하였다.

[0519] 0.5 mg/ml BSA(Sigma)와 함께 실행 완충액(HBS-TE, Carterra)으로 프라이밍한 후, 고정된 항-MerTK 항체는 상기 기재된 바와 같은 인간, 사이노몰구스, 및 마우스 이중상동체를 포함한 재조합 MerTK 세포외 도메인의 여러 형태들에 결합하는 그들의 능력에 대해 시험하였다.

[0520] 단일 채널 플로우 셀을 사용하여 전체 항체 어레이에 걸쳐 각각의 분석물을 주입함으로써 친화도의 추정치를 생성하였다. MerTK 분석물을 실행 완충액에서 33.3, 100 및 300 nM으로 희석하고, 재생 없이 최저 농도에서 최고 농도까지 연속적으로 주입했다. 2개의 완충액 블랭크를 각 시리즈 사이에 실행하였다(시리즈당 하나의 중). NextGenKIT 고처리량 동역학 분석 소프트웨어(Carterra)를 사용하여 데이터를 처리하고 분석했다. 이들 실험에서, 항-MerTK 항체는 Fc 변이체 LALAPS를 함유하는 인간 IgG1 이소형이었다.

[0521] 이어서, 본 개시내용의 항-MerTK 항체에 대한 피팅된 결합 및 해리 속도 상수(k_{on} 및 k_{off})로부터 평형 해리 상수(K_D)를 계산하였다. 이들 실험에서 얻은 K_D 값은 하기 표 36에 요약되어 있다.

표 36

항체	K _D (nM)		
	huMerTK	moMerTK	사이노 MerTK
MTK-15.1	8.3	1500	8.0
MTK-15.2	21.5	NB	21.5
MTK-15.3	21.5	NB	23
MTK-15.4	NF	NB	1450
MTK-15.5	0.1	690	0.8
MTK-15.6	1.0	1700	1.5
MTK-15.7	0.1	705	0.3
MTK-15.8	4.9	NB	5.0
MTK-15.9	10	850	11.5
MTK-15.10	3.3	2800	3.3
MTK-15.11	12.5	140	12.5
MTK-15.12	17.5	114	18
MTK-15.13	2.3	130	2.8
MTK-16.1	86	NB	170
MTK-16.2	80	NB	160
MTK-29.5	4.4	135	4.4
MTK-29.7	3.6	95	3.2
MTK-29.8	23	310	22.5
MTK-29.9	5.7	140	5.8
MTK-29.10	4.5	116	4.2
MTK-29.11	2.1	59	2.4
MTK-29.12	23	250	21
MTK-29.13	13	170	11
MTK-29.14	7.6	100	7.3
MTK-29.15	7.4	NB	8.4
MTK-29.16	8.6	205	8.8
MTK-29.17	9.6	170	9.9
MTK-29.18	4.7	140	4.9
MTK-33.5	28	140	26
MTK-33.7	78	800	78
MTK-33.8	41	465	41
MTK-33.10	41	150	38
MTK-33.11	11	115	10.1
MTK-33.12	8.6	230	7.9
MTK-33.13	20	225	18
MTK-33.14	30.5	275	29
MTK-33.15	4.6	105	4.0
MTK-33.16	10.9	225	10.1
MTK-33.17	20.4	505	19.9
MTK-33.21	0.4	44	0.3
MTK-33.25	1.2	53	1.1

NB = 결합 없음;

NF = 적합하지 않음, 얻은 데이터가 1:1 결합 평형 모델에 적합하지 않음을 의미함.

[0522]

[0523]

이들 결과는 본 개시내용의 인간화 및 친화도-성숙된 항-MerTK 항체가 인간, 사이노몰구스 및 뮤린 MerTK 단백질에 대해 다양한 친화도 범위를 나타내었음을 보여주었다.

[0524]

이들 결과는 또한 본 개시내용의 인간화 및 친화도-성숙된 항-MerTK 항체가 인간, 뮤린 및 사이노몰구스 MerTK에 대해 종 결합 특이성 및 교차 반응성을 다양하게 나타내었음을 보여주었다. 특히, 인간 MerTK에 대한 결합에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 친화도는 0.1 nM 내지 86 nM의 범위이고; 사이노 MerTK에 대한 결합에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 친화도는 0.3 nM 내지 1450 nM 범위이고; 뮤린 MerTK에 대한 결합에 대한 본 개시내용의 항-MerTK 항체의 친화도는 44 nM 내지 2800 nM 범위였다. 모 항-MerTK 항체 MTK-15와 비교하여, 특정 친화도-성숙된 항-MerTK 항체 MTK-15 변이체는 114 nM 내지 2800 nM 범위의 마우스 MerTK에 대한 결합 활성을 얻었다.

[0525]

하기 표 37은 다양한 인간 중쇄 면역글로불린 Fc 변이체의 아미노산 서열을 제시한다.

표 37

인간 Ig 중쇄 Fc 변이체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 WT Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	396
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 WT Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	397
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 LALAPS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	398
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 LALAPS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	399
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 NSLF Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSSKAFAPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	400
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 NSLF Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSSKAFAPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	401
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 YTE Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	402

[0526]

인간 Ig 중쇄 Fc 변이체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 YTE Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLITREPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHSHYTKQSLSLSPG	403
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 LS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHSHYTKQSLSLSPG	404
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 LS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHSHYTKQSLSLSPG	405
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 LV5-112 Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFPYSDIAVEWESNGGCALYPTNCGGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHSHYTKQSLSLSPG	406
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 LV5-112 Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFPYSDIAVEWESNGGCALYPTNCGGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHSHYTKQSLSLSPG	407
C-말단 리신을 갖는 huIgG2 WT Fc	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV KCCVCEPCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHDEP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTIVVHQQDWLNGKEYK KVSNNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHSHYTKQSLSLSPG	408
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG2 WT Fc	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV KCCVCEPCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHDEP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTIVVHQQDWLNGKEYK KVSNNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHSHYTKQSLSLSPG	409

[0527]

인간 Ig 중쇄 Fc 변이체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖는 huIgG4 WT Fc	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPSPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCVMHEALHSHYTKQSLSLSLGK	410
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG4 WT Fc	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPSPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCVMHEALHSHYTKQSLSLSLG	411

[0528]

[0529]

인간 IgG1 경쇄 불변 영역 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호 412).

[0530]

[0531]

본 개시내용의 특정 항-MerTK 항체의 전장 중쇄 아미노산 서열은 하기 표 38에 제시되어 있다.

표 38

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-16.1	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCASGYTFTHNGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETICVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSEF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	413
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-16.1	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCASGYTFTHNGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETICVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSEF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	414
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-16.1	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCASGYTFTHNGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETICVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSEF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	415
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-16.1	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCASGYTFTHNGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETICVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSEF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	416
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 NSLF Fc 를 갖는 MTK-16.1	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCASGYTFTHNGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETICVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYCKKVSNAKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSEF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	417

[0532]

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 NSLF Fc 를 갖는 MTK-16.1	QVQLVQSGSEELKKPGASVKVSCASGYTFTNHGMNVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGLTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVESKYPGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR ISRPEVTCVVDVSDHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	418
C-말단 리신을 갖는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-16.1	QVQLVQSGSEELKKPGASVKVSCASGYTFTNHGMNVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGLTLVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VDHKPSNTKVDKRVESKYPGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSDHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	419
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-16.1	QVQLVQSGSEELKKPGASVKVSCASGYTFTNHGMNVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGLTLVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VDHKPSNTKVDKRVESKYPGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSDHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	420

[0533]

[0534]

MTK-16.1 경쇄 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKASQNVRTAVAWYQQKPGKAPKRLIYLASNRHTGVPSRFSGS
GSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCLQHWNYPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호 421)

[0535]

[0536]

본 개시내용의 특정 항-MerTK 항체의 전장 중쇄 아미노산 서열은 하기 표 39에 제시되어 있다.

표 39

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-16.2	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCKASGYTFTHNGMNWVRQAPGGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYVCARKGVT AARYFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTPPVLDSGGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	422
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-16.2	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCKASGYTFTHNGMNWVRQAPGGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYVCARKGVT AARYFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTPPVLDSGGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	423
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-16.2	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCKASGYTFTHNGMNWVRQAPGGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYVCARKGVT AARYFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTPPVLDSGGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	424
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-16.2	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCKASGYTFTHNGMNWVRQAPGGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYVCARKGVT AARYFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTPPVLDSGGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	425
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 NSLF Fc 를 갖는 MTK-16.2	QVQLVQSGSELEKPKGASVKVSCKASGYTFTHNGMNWVRQAPGGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYVCARKGVT AARYFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILM ISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSKAFPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTPPVLDSGGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	426

[0537]

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 NSLF Fc 를 갖는 MTK-16.2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNHGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVESPKSCDKHTCTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFF LYSKLTIVDKSRWQGGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	427
C-말단 리신을 갖는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-16.2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNHGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS RLTIVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	428
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-16.2	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNHGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARKGVT AARYFDYWGQGTILVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVDVSDQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTIVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	429

[0538]

[0539]

MTK-16.2 경쇄 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQNVRTAVAWYQQKPGKAPKRLIYLASNHRHTGVPSRFSGS
GSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCLQHWNYPLTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 430)

[0540]

[0541]

본 개시내용의 특정 항-MerTK 항체의 전장 중쇄 아미노산 서열은 하기 표 40에 제시되어 있다.

표 40

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFQGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAWT RGYFNYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	431
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFQGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAWT RGYFNYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	432
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFQGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAWT RGYFNYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	433
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFQGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAWT RGYFNYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	434
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 NSLF Fc 를 갖는 MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFQGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAWT RGYFNYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	435

[0542]

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 NSLF Fc 를 갖는 MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFQGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCAREAWT RGYFNYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NKKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDILMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	436
C-말단 리신을 갖는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFQGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCAREAWT RGYFNYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVEISKYGPCCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDILMISRT PEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	437
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-33.1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFQGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCAREAWT RGYFNYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVEISKYGPCCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDILMISRT PEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	438

[0543]

[0544]

MTK-33.1 경쇄 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다:

[0545]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSVSNVAVWYQQKPGKAPKLLIYYASLRYTGVPSTRFSGS
GSGTDFITFISSLPEDIATYYCQDYRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 439)

[0546]

본 개시내용의 특정 항-MerTK 항체의 전장 중쇄 아미노산 서열은 하기 표 41에 제시되어 있다.

표 41

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	440
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	441
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	442
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	443
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 NSLF Fc 를 갖는 MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSKAFAPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	444

[0547]

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 NSLF Fe 를 갖는 MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	445
C-말단 리신을 갖는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	446
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-33.12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYWMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	447

[0548]

[0549]

MTK-33.12 경쇄 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다:

[0550]

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQSVSNTVAWYQQKPGKAPKLLIYYASNRYTGVPSRFSGS
GSGTDFTFITSSLQPEDIATYYCRQDTRSPFTFGQGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 448)

[0551]

본 개시내용의 특정 항-MerTK 항체의 전장 중쇄 아미노산 서열은 하기 표 42에 제시되어 있다.

표 42

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASSYSFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	464
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 WT Fc 를 갖는 MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASSYSFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	465
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASSYSFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	466
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1 LALAPS Fc 를 갖는 MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASSYSFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	467
C-말단 리신을 갖는 huIgG1 NSLF Fc 를 갖는 MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASSYSFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDIAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTILMI SRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	468

[0552]

항체	서열	서열번호
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG1- NSLF Fc 를 갖는 MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASSYSFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	469
C-말단 리신을 갖는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASSYSFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	470
C-말단 리신을 갖지 않는 huIgG4 Fc 를 갖는 MTK-33.10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASSYSFTSYMMHWVRQAPGQGLEWIGVI DPSDNYINYNQKFRGRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREAGT RGYFDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	471

[0553]

[0554]

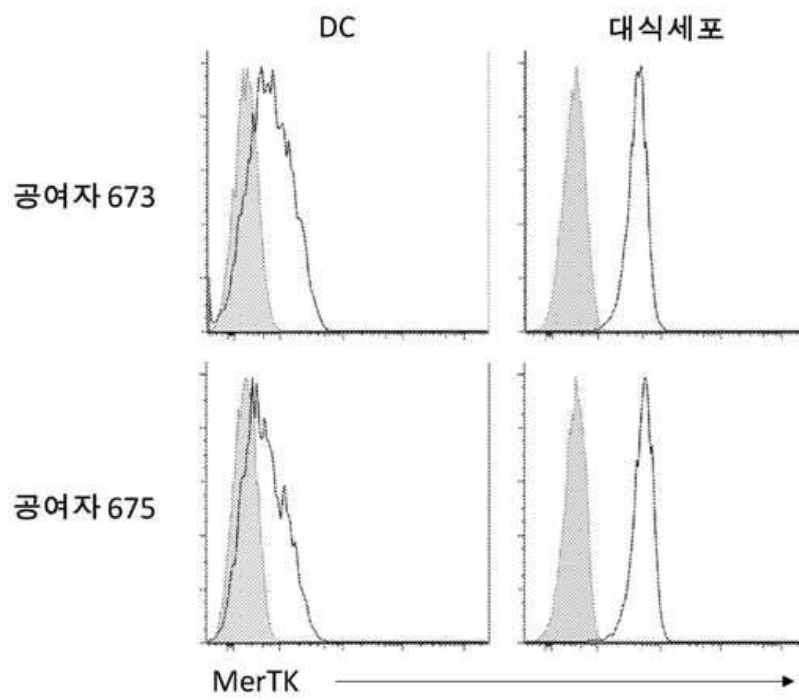
MTK-33.10 경쇄 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAGQSVSNTVAWYQQKPGKAPKLLIYYASNRYTGVPSRFSGS
GSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQDYRSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 472)

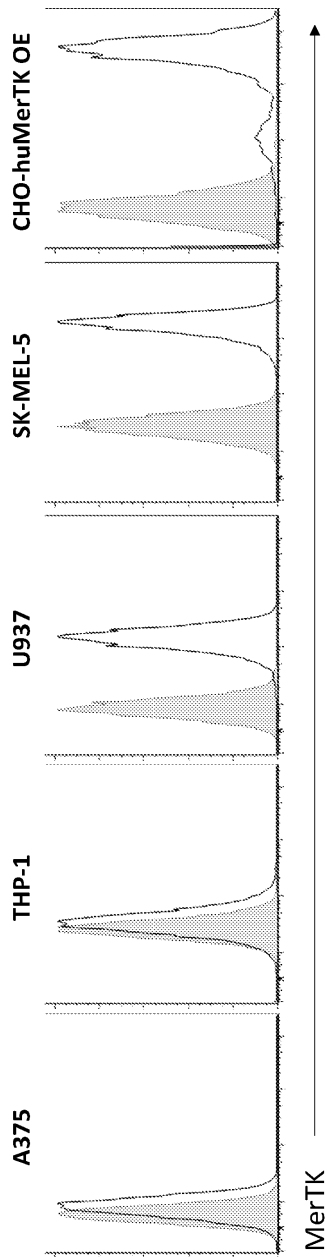
[0555]

도면

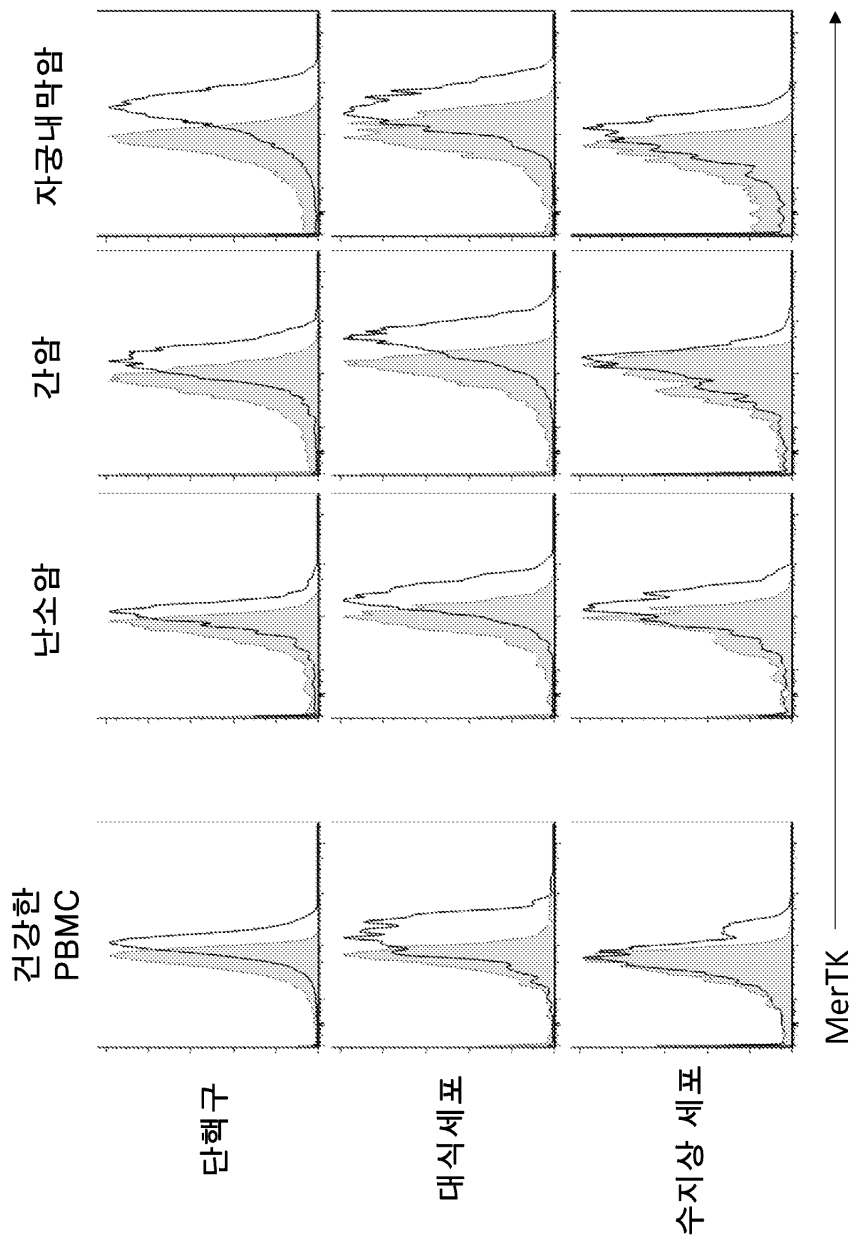
도면1



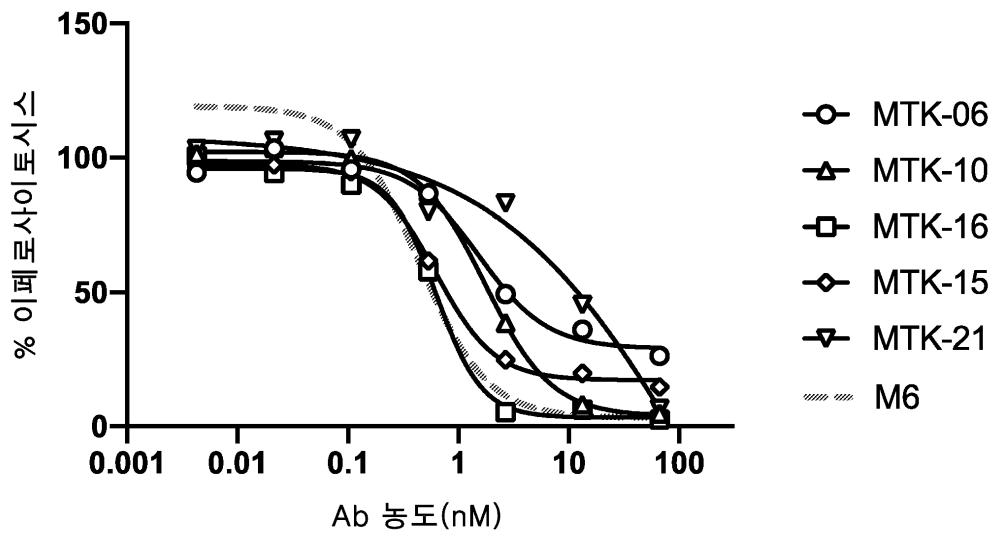
도면2



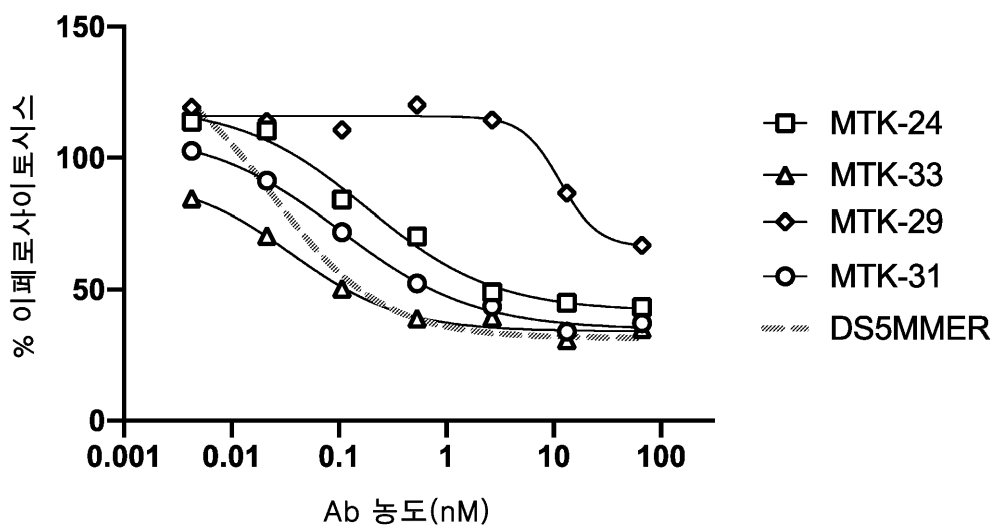
도면3



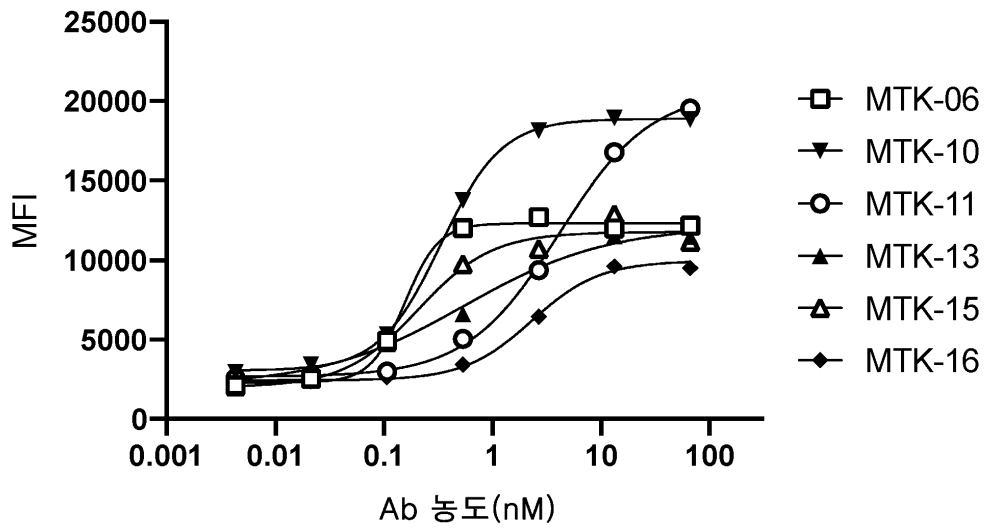
도면4



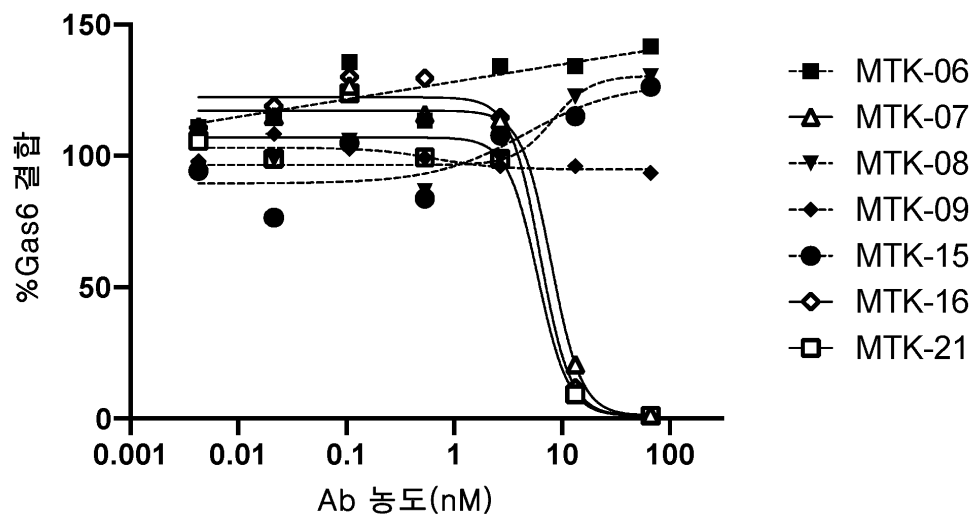
도면5



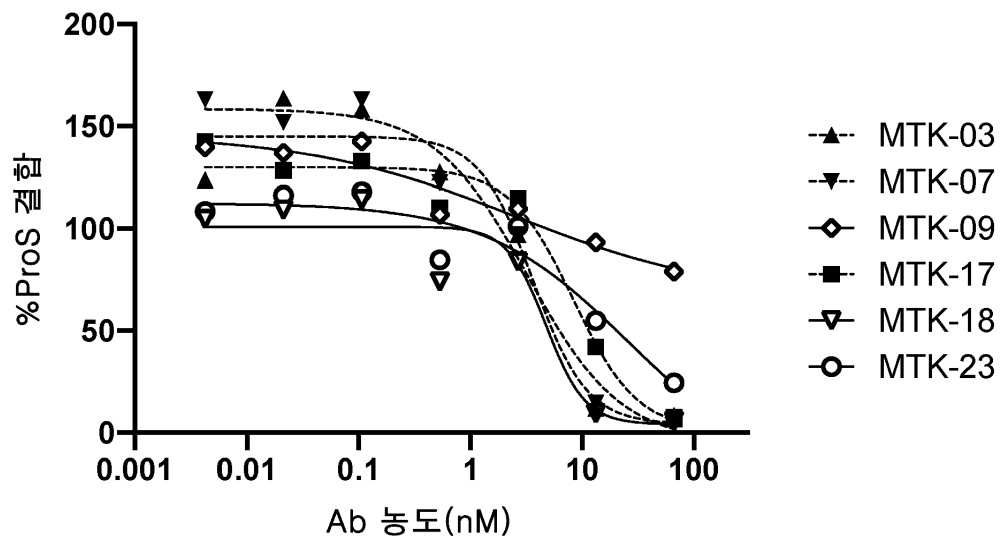
도면6



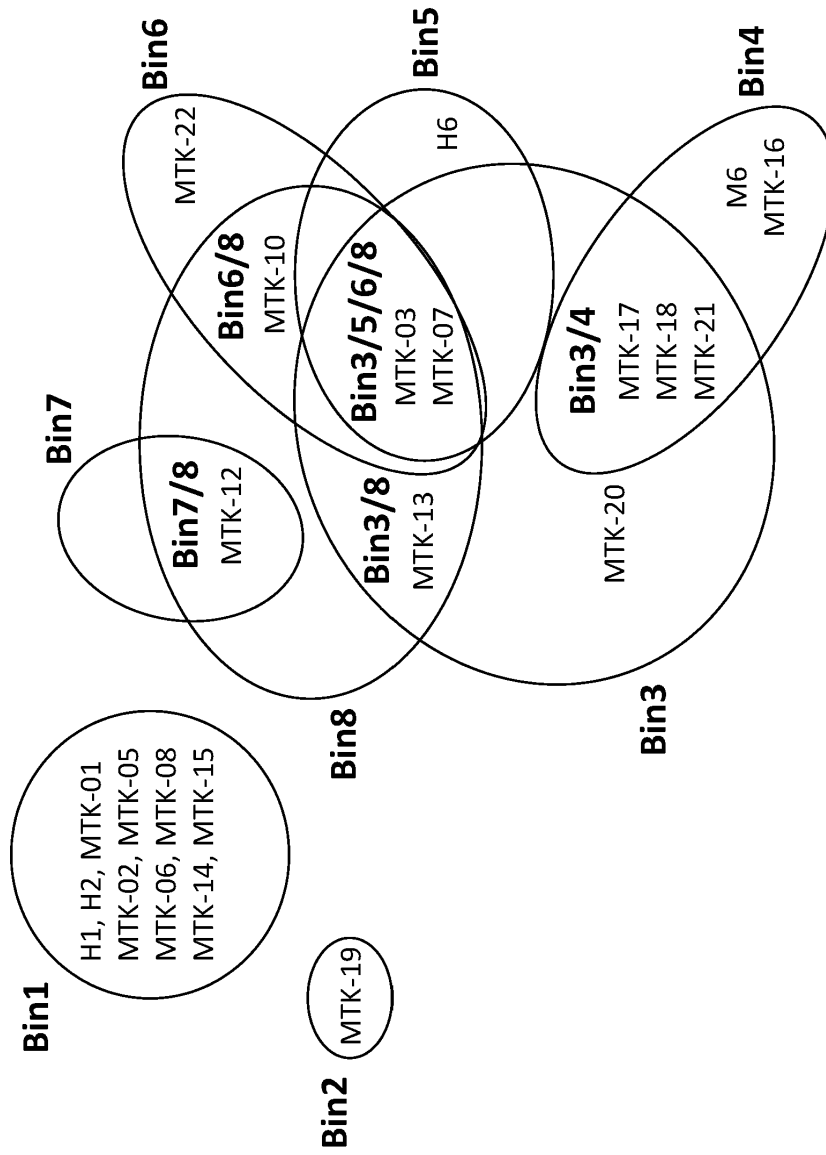
도면7



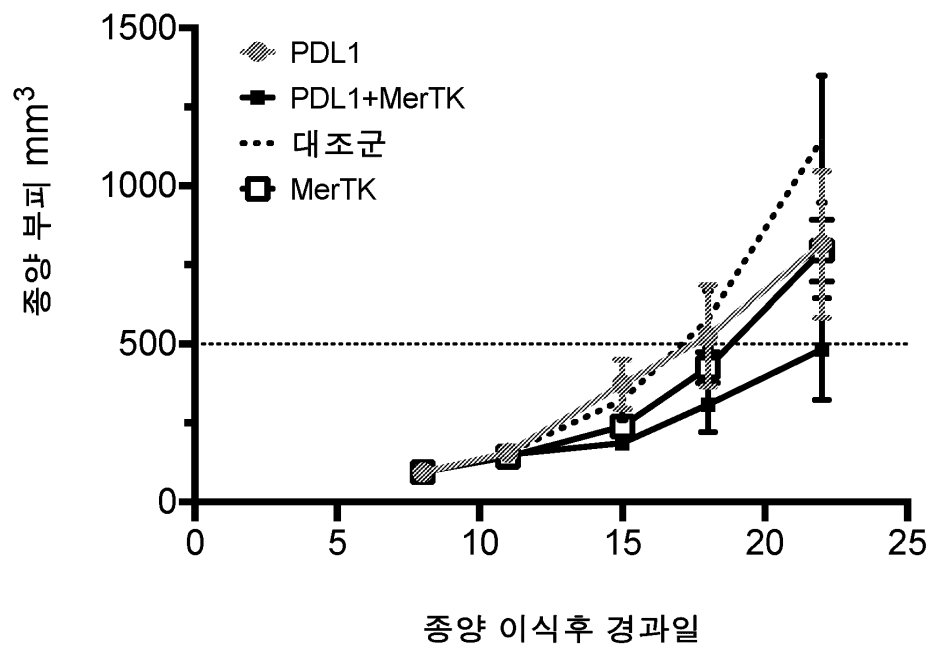
도면8



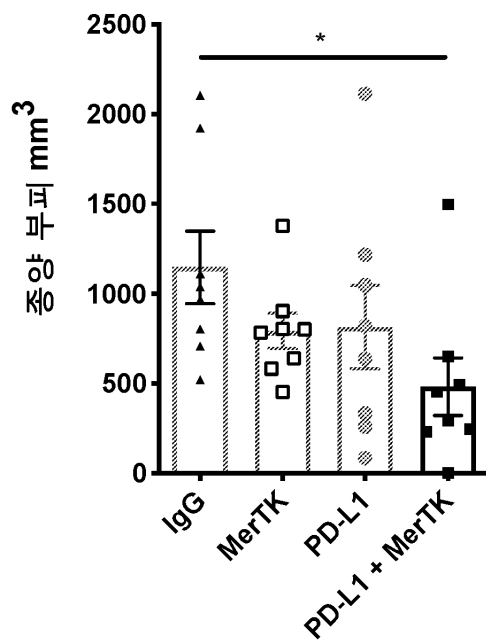
도면9



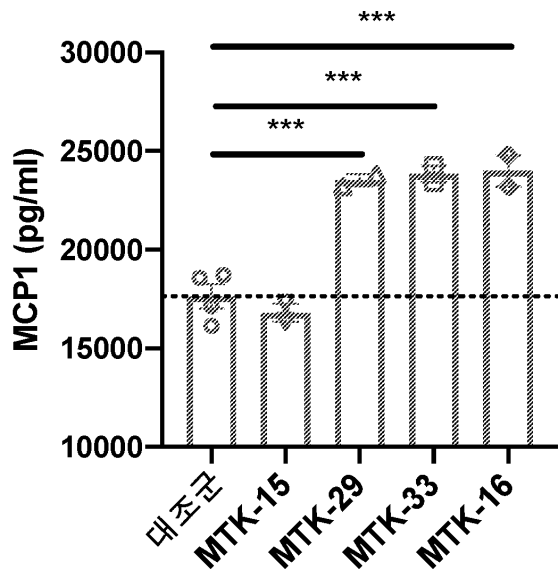
도면10a



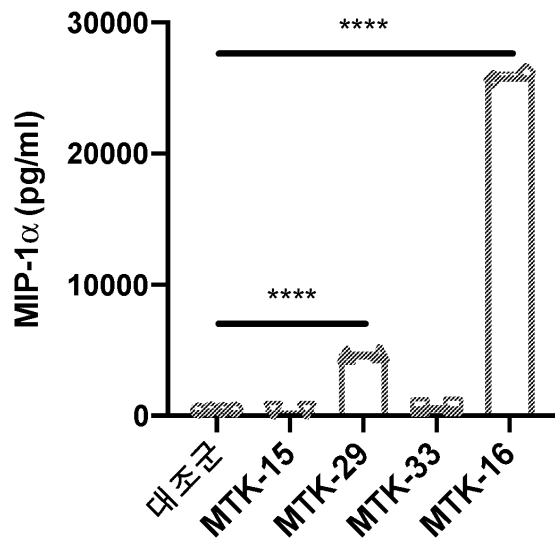
도면10b



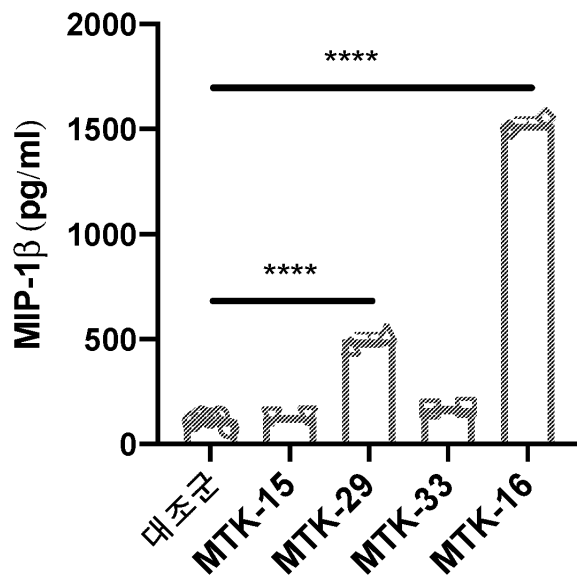
도면11a



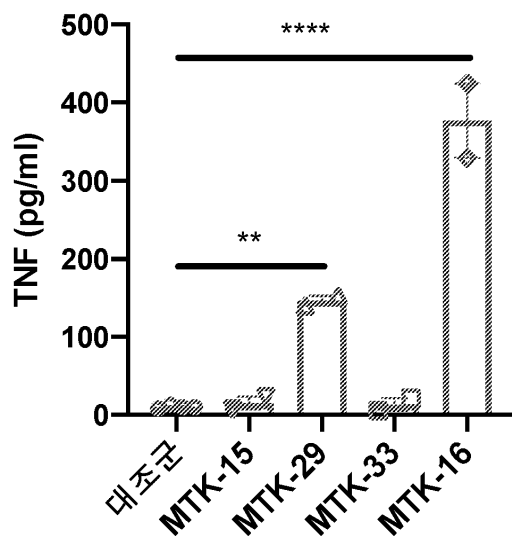
도면11b



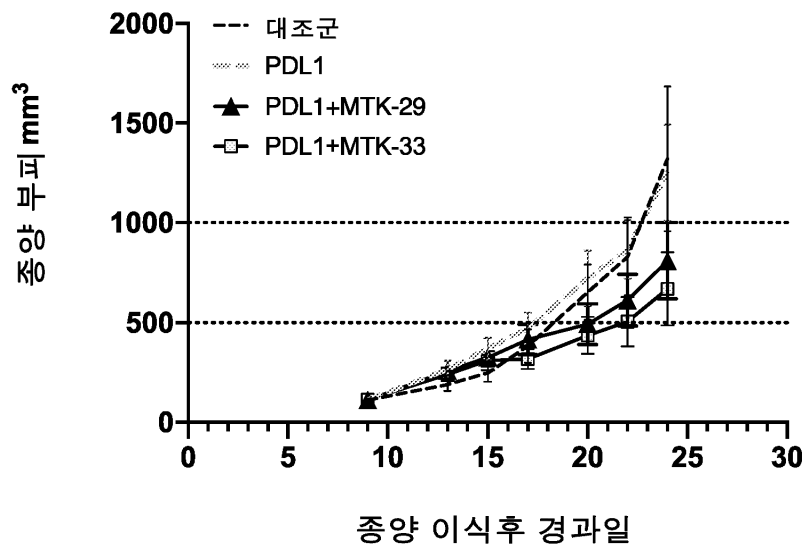
도면11c



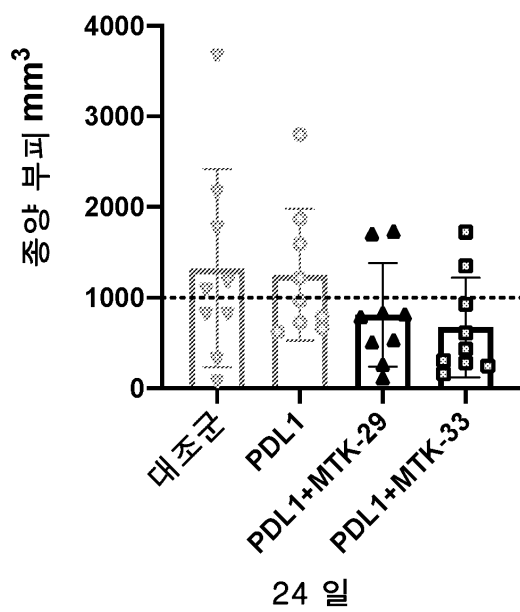
도면11d



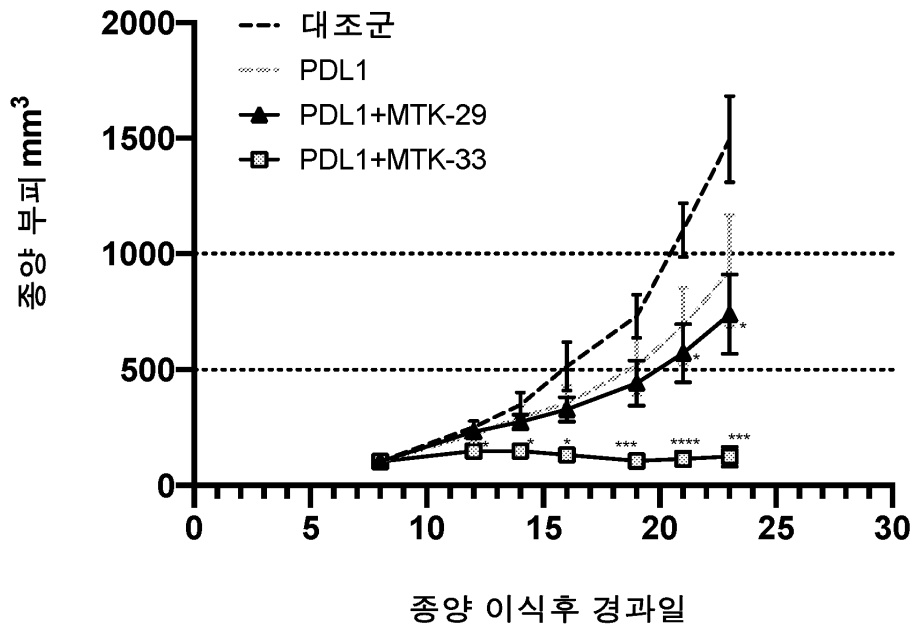
도면12a



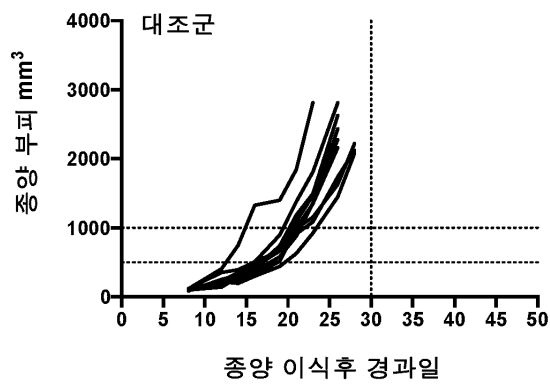
도면12b



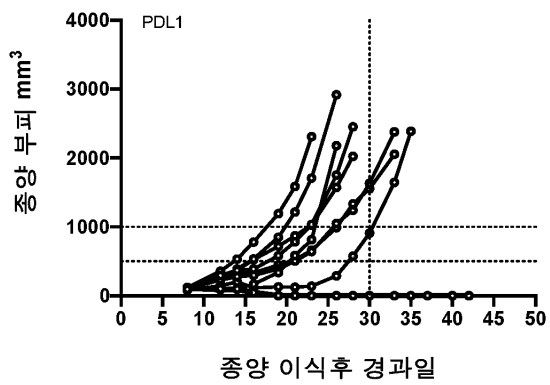
도면13



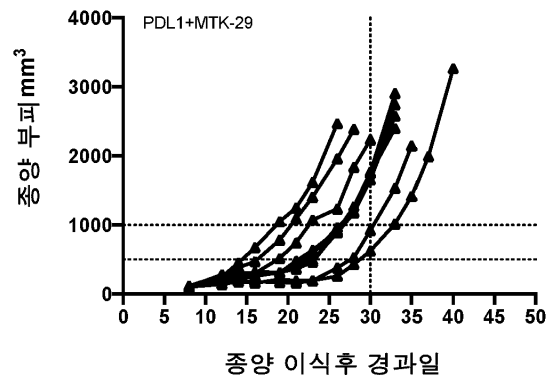
도면14a



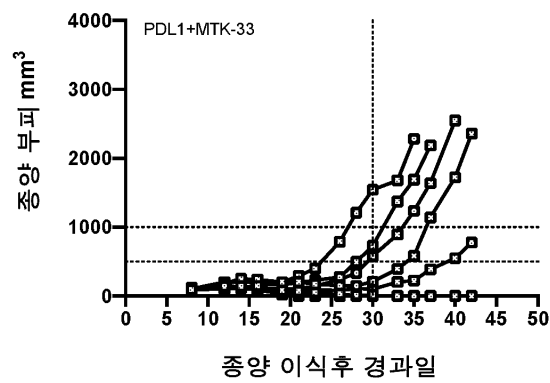
도면14b



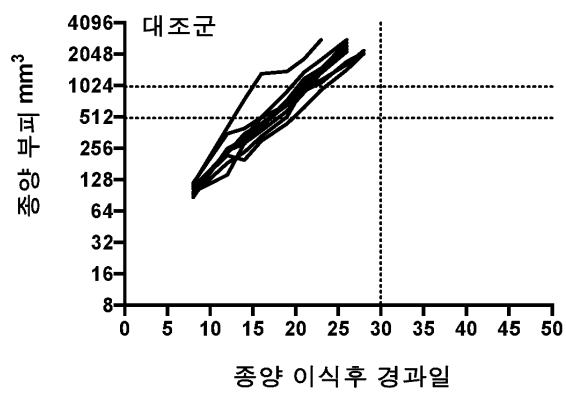
도면14c



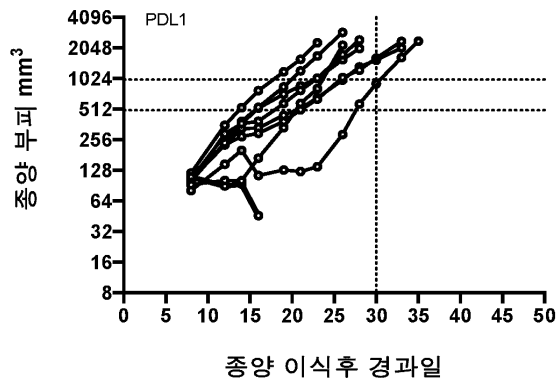
도면14d



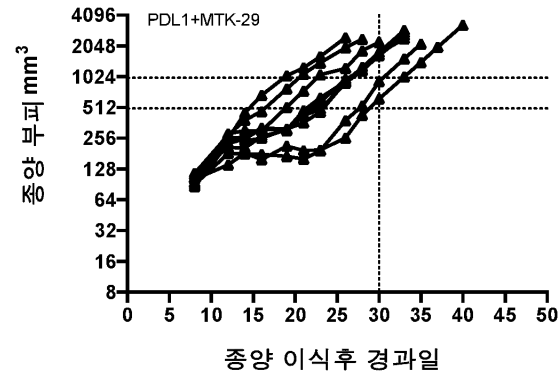
도면15a



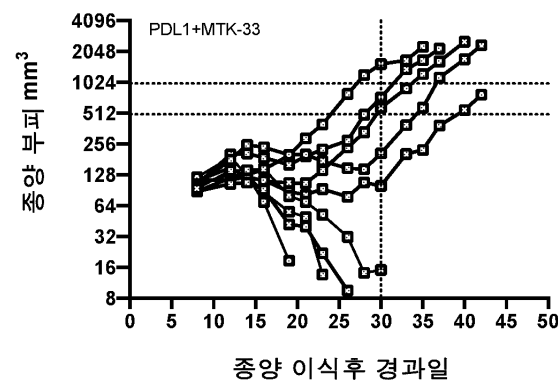
도면15b



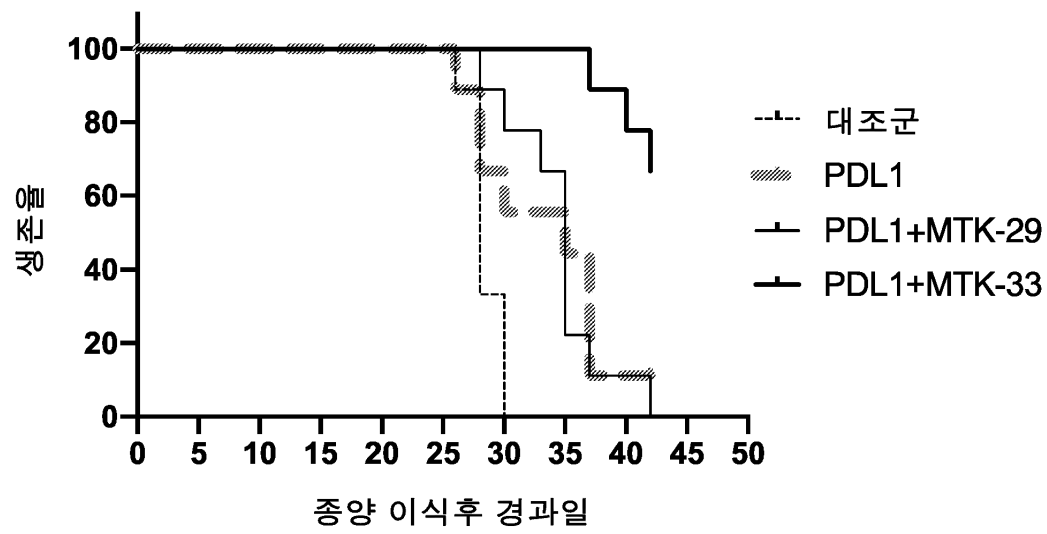
도면15c



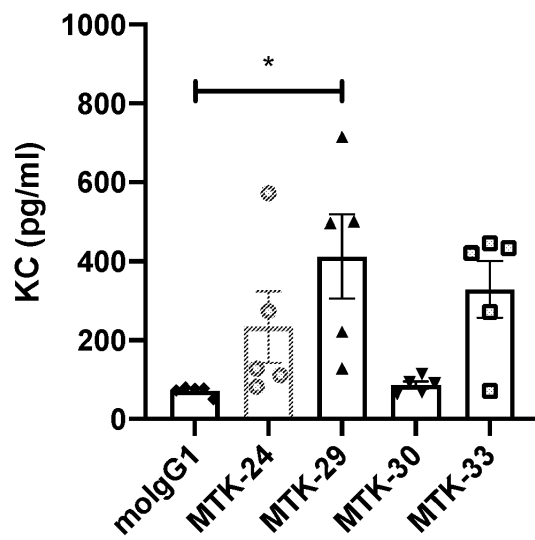
도면15d



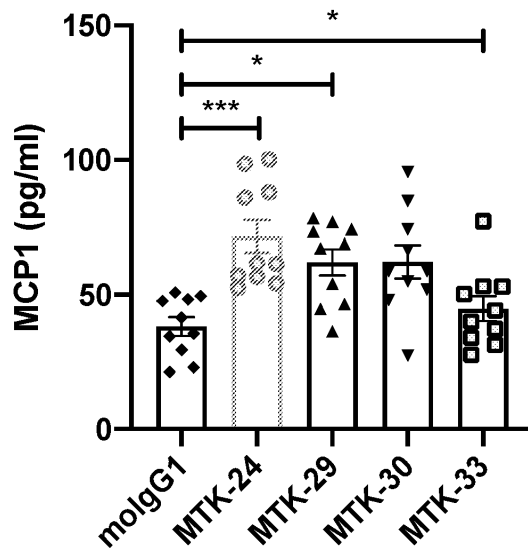
도면16



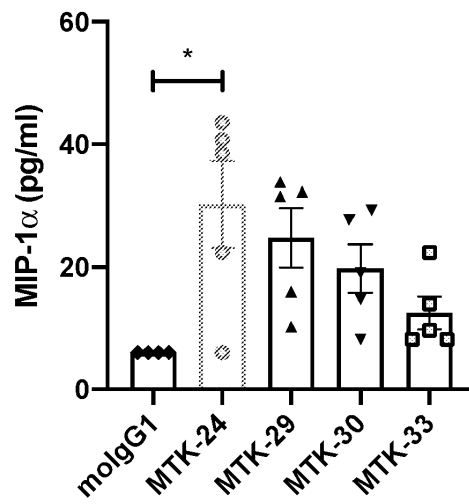
도면17a



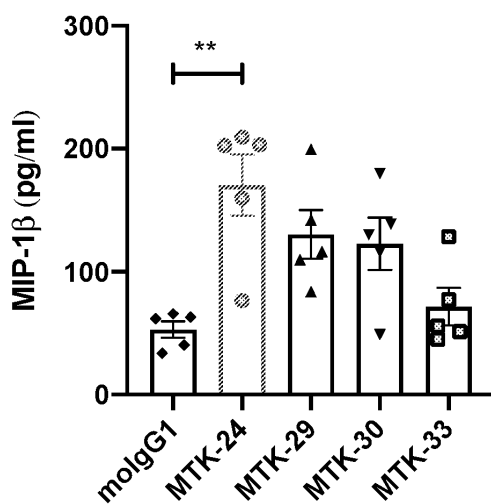
도면17b



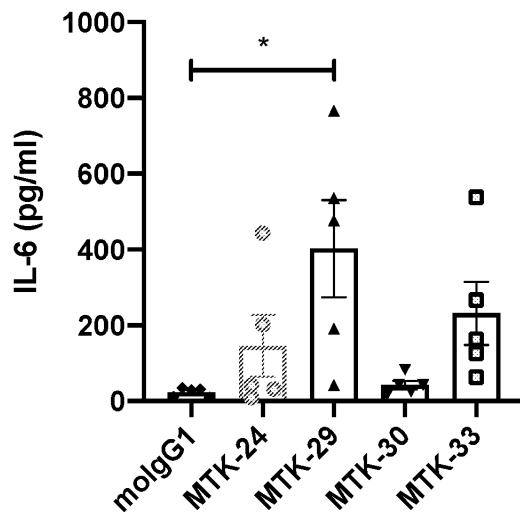
도면17c



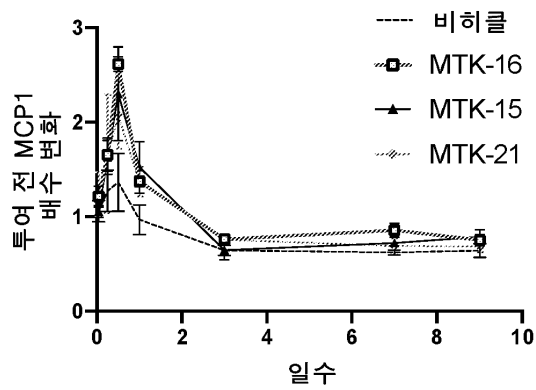
도면17d



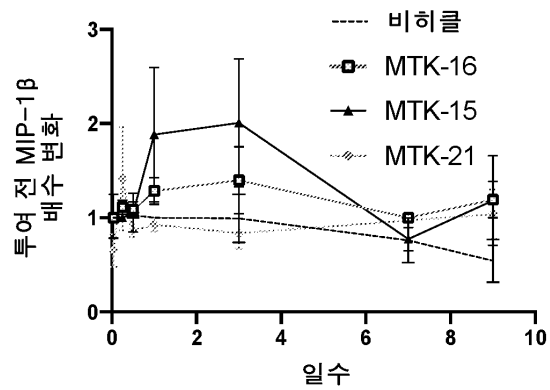
도면17e



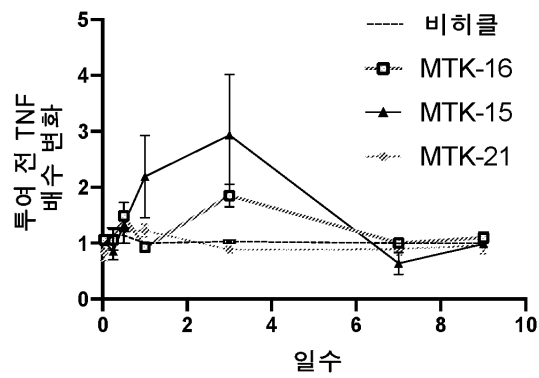
도면18a



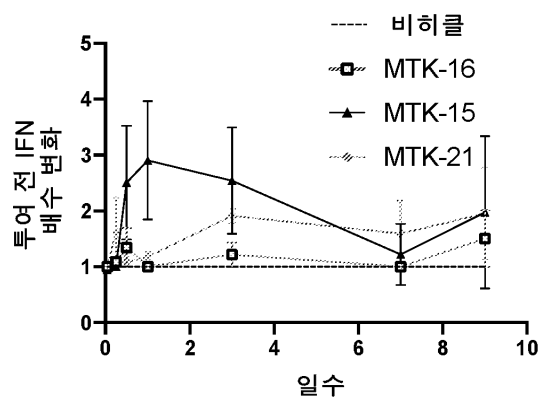
도면18b



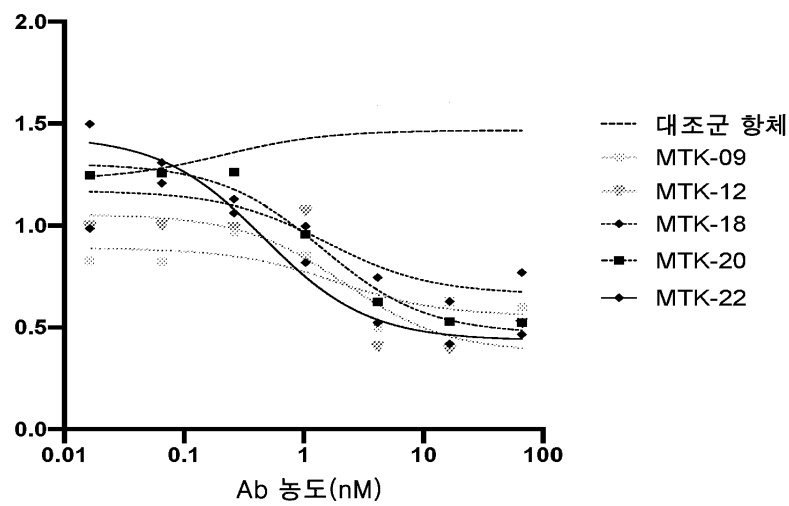
도면18c



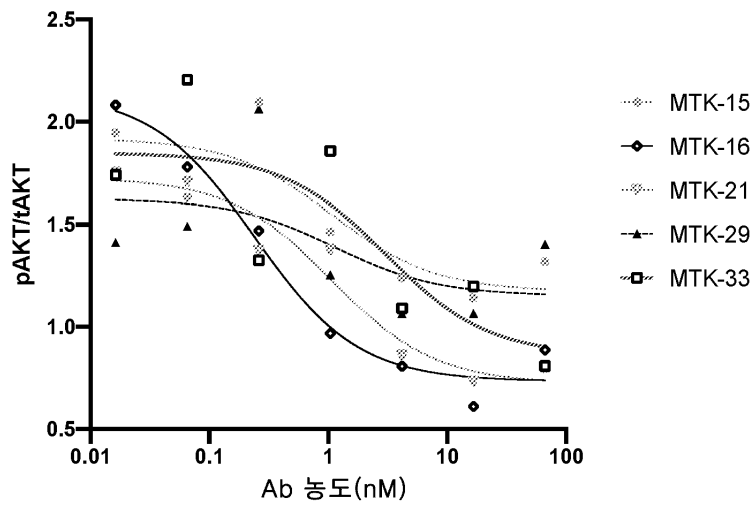
도면18d



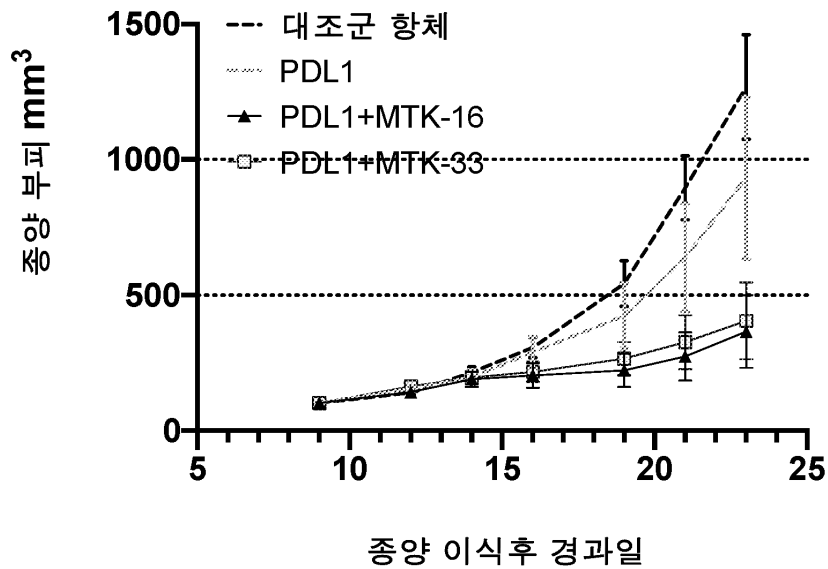
도면19a



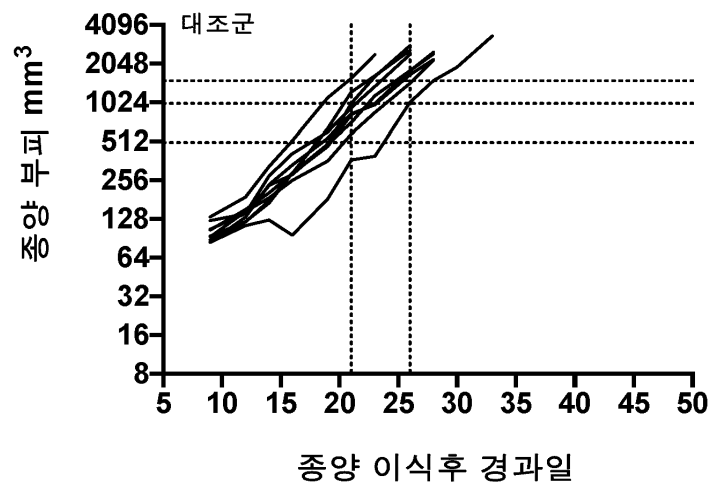
도면19b



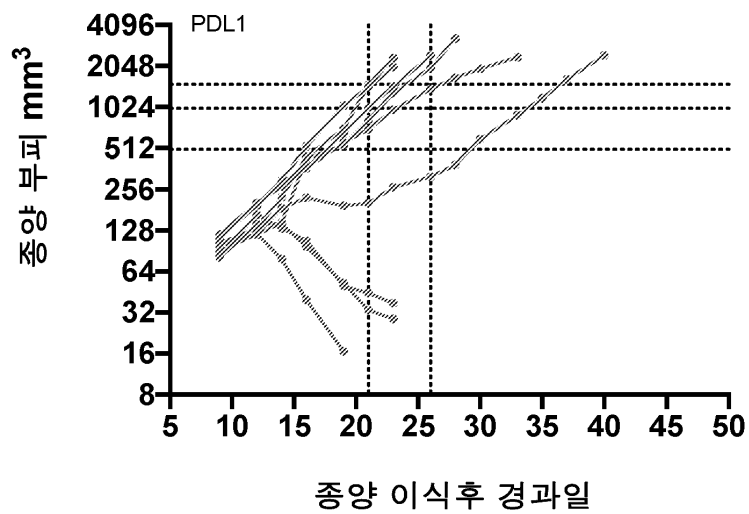
도면20a



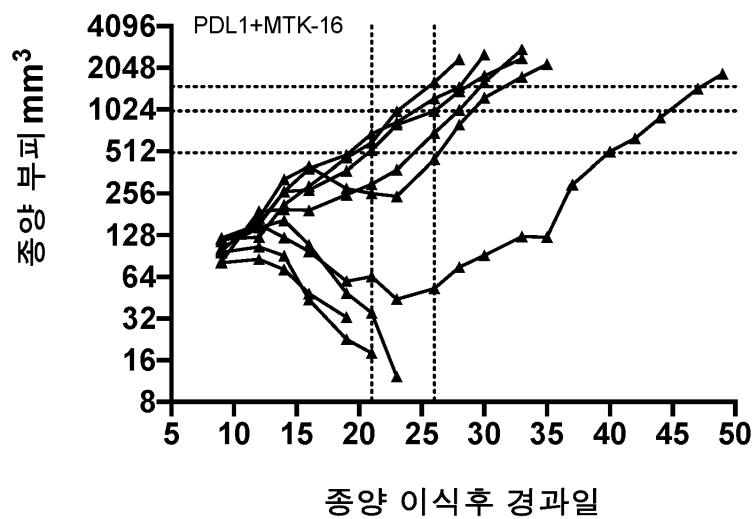
도면20b



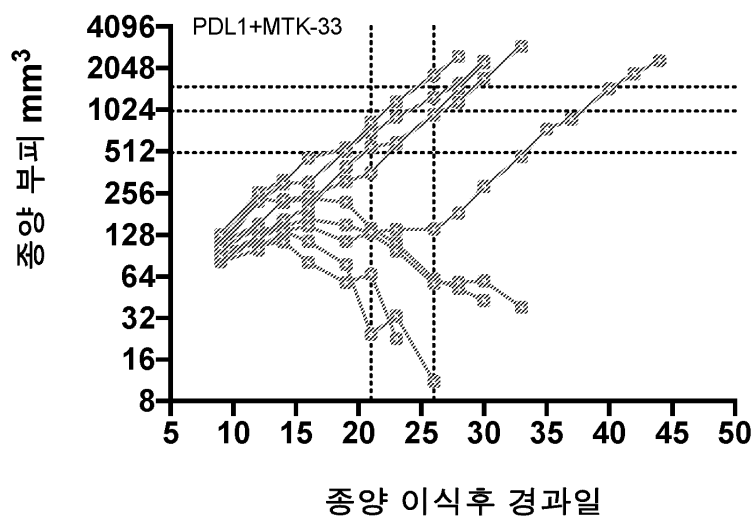
도면20c



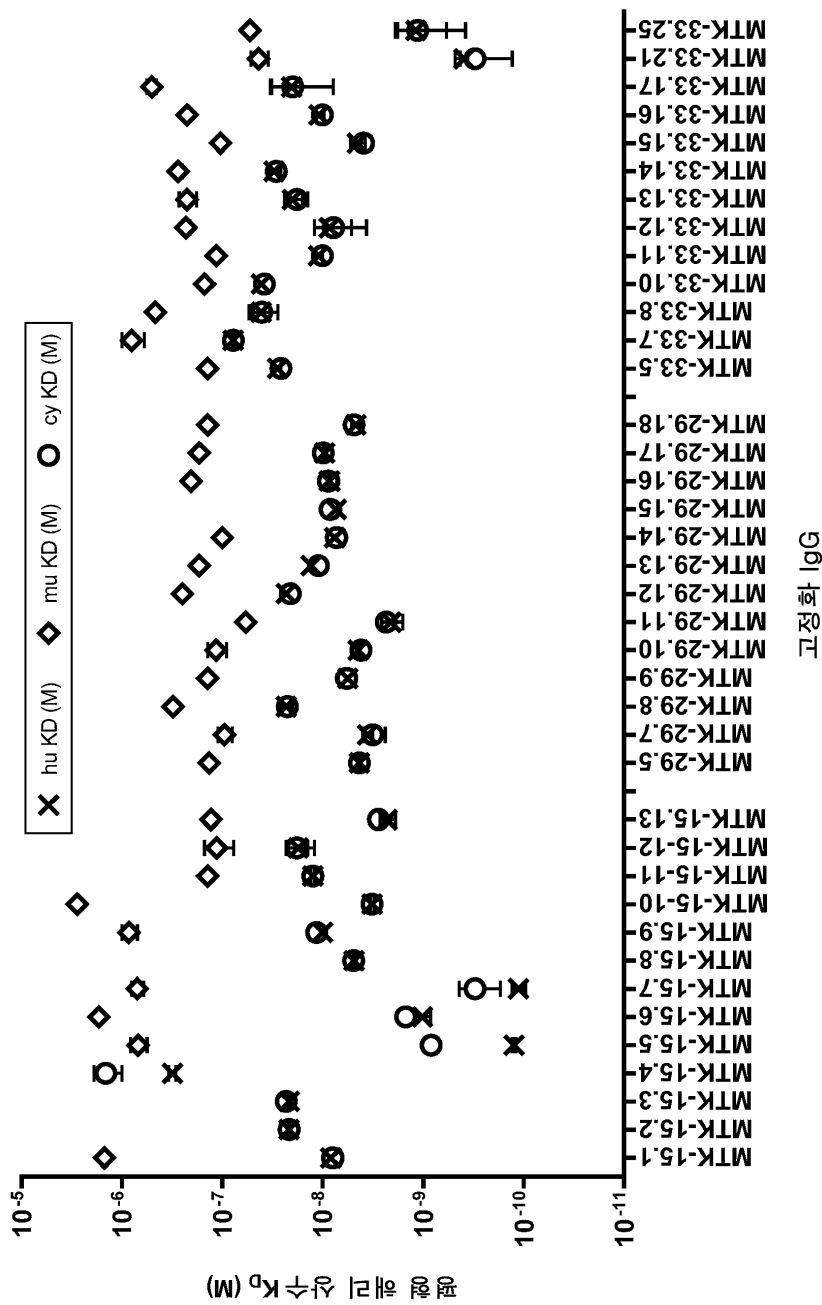
도면20d



도면20e



도면21



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALECTOR LLC
 LEE, SEUNG-JOO
 LIANG, SPENCER
 YEE, ANGIE
 ROELL, MARINA
 ROSENTHAL, ARNON

<120> ANTI-MERTK ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 4503.010PC03

<150> US 63/121,773

<151> 2020-12-04

<150> US 63/016,821

<151> 2020-04-28

<150> US 62/947,855

<151> 2019-12-13

<160> 472

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 999

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Pro Ala Pro Leu Pro Leu Leu Gly Leu Phe Leu Pro Ala

1	5	10	15
Leu Trp Arg Arg Ala Ile Thr Glu Ala Arg Glu Glu Ala Lys Pro Tyr			
	20	25	30
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Phe Pro Gly Ser Leu Gln Thr Asp His Thr			
	35	40	45
Pro Leu Leu Ser Leu Pro His Ala Ser Gly Tyr Gln Pro Ala Leu Met			
	50	55	60
Phe Ser Pro Thr Gln Pro Gly Arg Pro His Thr Gly Asn Val Ala Ile			
65	70	75	80
Pro Gln Val Thr Ser Val Glu Ser Lys Pro Leu Pro Pro Leu Ala Phe			
	85	90	95
Lys His Thr Val Gly His Ile Ile Leu Ser Glu His Lys Gly Val Lys			
	100	105	110
Phe Asn Cys Ser Ile Ser Val Pro Asn Ile Tyr Gln Asp Thr Thr Ile			
	115	120	125
Ser Trp Trp Lys Asp Gly Lys Glu Leu Leu Gly Ala His His Ala Ile			

130 135 140
 Thr Gln Phe Tyr Pro Asp Asp Glu Val Thr Ala Ile Ile Ala Ser Phe
 145 150 155 160
 Ser Ile Thr Ser Val Gln Arg Ser Asp Asn Gly Ser Tyr Ile Cys Lys
 165 170 175
 Met Lys Ile Asn Asn Glu Glu Ile Val Ser Asp Pro Ile Tyr Ile Glu
 180 185 190
 Val Gln Gly Leu Pro His Phe Thr Lys Gln Pro Glu Ser Met Asn Val

 195 200 205
 Thr Arg Asn Thr Ala Phe Asn Leu Thr Cys Gln Ala Val Gly Pro Pro
 210 215 220
 Glu Pro Val Asn Ile Phe Trp Val Gln Asn Ser Ser Arg Val Asn Glu
 225 230 235 240
 Gln Pro Glu Lys Ser Pro Ser Val Leu Thr Val Pro Gly Leu Thr Glu
 245 250 255
 Met Ala Val Phe Ser Cys Glu Ala His Asn Asp Lys Gly Leu Thr Val

 260 265 270
 Ser Lys Gly Val Gln Ile Asn Ile Lys Ala Ile Pro Ser Pro Pro Thr
 275 280 285
 Glu Val Ser Ile Arg Asn Ser Thr Ala His Ser Ile Leu Ile Ser Trp
 290 295 300
 Val Pro Gly Phe Asp Gly Tyr Ser Pro Phe Arg Asn Cys Ser Ile Gln
 305 310 315 320
 Val Lys Glu Ala Asp Pro Leu Ser Asn Gly Ser Val Met Ile Phe Asn

 325 330 335
 Thr Ser Ala Leu Pro His Leu Tyr Gln Ile Lys Gln Leu Gln Ala Leu
 340 345 350
 Ala Asn Tyr Ser Ile Gly Val Ser Cys Met Asn Glu Ile Gly Trp Ser
 355 360 365
 Ala Val Ser Pro Trp Ile Leu Ala Ser Thr Thr Glu Gly Ala Pro Ser
 370 375 380

Val Ala Pro Leu Asn Val Thr Val Phe Leu Asn Glu Ser Ser Asp Asn

385 390 395 400

Val Asp Ile Arg Trp Met Lys Pro Pro Thr Lys Gln Gln Asp Gly Glu

405 410 415

Leu Val Gly Tyr Arg Ile Ser His Val Trp Gln Ser Ala Gly Ile Ser

420 425 430

Lys Glu Leu Leu Glu Glu Val Gly Gln Asn Gly Ser Arg Ala Arg Ile

435 440 445

Ser Val Gln Val His Asn Ala Thr Cys Thr Val Arg Ile Ala Ala Val

450 455 460

Thr Arg Gly Gly Val Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Lys Ile Phe Ile

465 470 475 480

Pro Ala His Gly Trp Val Asp Tyr Ala Pro Ser Ser Thr Pro Ala Pro

485 490 495

Gly Asn Ala Asp Pro Val Leu Ile Ile Phe Gly Cys Phe Cys Gly Phe

500 505 510

Ile Leu Ile Gly Leu Ile Leu Tyr Ile Ser Leu Ala Ile Arg Lys Arg

515 520 525

Val Gln Glu Thr Lys Phe Gly Asn Ala Phe Thr Glu Glu Asp Ser Glu

530 535 540

Leu Val Val Asn Tyr Ile Ala Lys Lys Ser Phe Cys Arg Arg Ala Ile

545 550 555 560

Glu Leu Thr Leu His Ser Leu Gly Val Ser Glu Glu Leu Gln Asn Lys

565 570 575

Leu Glu Asp Val Val Ile Asp Arg Asn Leu Leu Ile Leu Gly Lys Ile

580 585 590

Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ser Val Met Glu Gly Asn Leu Lys Gln

595 600 605

Glu Asp Gly Thr Ser Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Leu Asp

610 615 620

Asn Ser Ser Gln Arg Glu Ile Glu Glu Phe Leu Ser Glu Ala Ala Cys

625 630 635 640
 Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly Val Cys

 645 650 655
 Ile Glu Met Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile Leu Pro
 660 665 670
 Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Tyr Leu Leu Tyr Ser Arg Leu
 675 680 685
 Glu Thr Gly Pro Lys His Ile Pro Leu Gln Thr Leu Leu Lys Phe Met
 690 695 700
 Val Asp Ile Ala Leu Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg Asn Phe Leu

 705 710 715 720
 His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp Asp Met Thr
 725 730 735
 Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser Gly Asp
 740 745 750
 Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile Ala
 755 760 765
 Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val Trp

 770 775 780
 Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Met Thr Pro
 785 790 795 800
 Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu Leu His Gly
 805 810 815
 His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu Tyr Glu Ile
 820 825 830
 Met Tyr Ser Cys Trp Arg Thr Asp Pro Leu Asp Arg Pro Thr Phe Ser

 835 840 845
 Val Leu Arg Leu Gln Leu Glu Lys Leu Leu Glu Ser Leu Pro Asp Val
 850 855 860
 Arg Asn Gln Ala Asp Val Ile Tyr Val Asn Thr Gln Leu Leu Glu Ser
 865 870 875 880

Ser Glu Gly Leu Ala Gln Gly Ser Thr Leu Ala Pro Leu Asp Leu Asn
885 890 895

Ile Asp Pro Asp Ser Ile Ile Ala Ser Cys Thr Pro Arg Ala Ala Ile
900 905 910

Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Asp Ser Lys Pro His Glu Gly Arg
915 920 925

Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Ser Glu Glu Trp Glu Asp Leu Thr Ser Ala
930 935 940

Pro Ser Ala Ala Val Thr Ala Glu Lys Asn Ser Val Leu Pro Gly Glu
945 950 955 960

Arg Leu Val Arg Asn Gly Val Ser Trp Ser His Ser Ser Met Leu Pro
965 970 975

Leu Gly Ser Ser Leu Pro Asp Glu Leu Leu Phe Ala Asp Asp Ser Ser
980 985 990

Glu Gly Ser Glu Val Leu Met
995

<210> 2

<211> 505

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Pro Ala Pro Leu Pro Leu Leu Gly Leu Phe Leu Pro Ala
1 5 10 15

Leu Trp Arg Arg Ala Ile Thr Glu Ala Arg Glu Glu Ala Lys Pro Tyr
20 25 30

Pro Leu Phe Pro Gly Pro Phe Pro Gly Ser Leu Gln Thr Asp His Thr
35 40 45

Pro Leu Leu Ser Leu Pro His Ala Ser Gly Tyr Gln Pro Ala Leu Met
50 55 60

Phe Ser Pro Thr Gln Pro Gly Arg Pro His Thr Gly Asn Val Ala Ile
65 70 75 80

Pro Gln Val Thr Ser Val Glu Ser Lys Pro Leu Pro Pro Leu Ala Phe

85 90 95

Lys His Thr Val Gly His Ile Ile Leu Ser Glu His Lys Gly Val Lys

100 105 110

Phe Asn Cys Ser Ile Ser Val Pro Asn Ile Tyr Gln Asp Thr Thr Ile

115 120 125

Ser Trp Trp Lys Asp Gly Lys Glu Leu Leu Gly Ala His His Ala Ile

130 135 140

Thr Gln Phe Tyr Pro Asp Asp Glu Val Thr Ala Ile Ile Ala Ser Phe

145 150 155 160

Ser Ile Thr Ser Val Gln Arg Ser Asp Asn Gly Ser Tyr Ile Cys Lys

165 170 175

Met Lys Ile Asn Asn Glu Glu Ile Val Ser Asp Pro Ile Tyr Ile Glu

180 185 190

Val Gln Gly Leu Pro His Phe Thr Lys Gln Pro Glu Ser Met Asn Val

195 200 205

Thr Arg Asn Thr Ala Phe Asn Leu Thr Cys Gln Ala Val Gly Pro Pro

210 215 220

Glu Pro Val Asn Ile Phe Trp Val Gln Asn Ser Ser Arg Val Asn Glu

225 230 235 240

Gln Pro Glu Lys Ser Pro Ser Val Leu Thr Val Pro Gly Leu Thr Glu

245 250 255

Met Ala Val Phe Ser Cys Glu Ala His Asn Asp Lys Gly Leu Thr Val

260 265 270

Ser Lys Gly Val Gln Ile Asn Ile Lys Ala Ile Pro Ser Pro Pro Thr

275 280 285

Glu Val Ser Ile Arg Asn Ser Thr Ala His Ser Ile Leu Ile Ser Trp

290 295 300

Val Pro Gly Phe Asp Gly Tyr Ser Pro Phe Arg Asn Cys Ser Ile Gln

305 310 315 320

Val Lys Glu Ala Asp Pro Leu Ser Asn Gly Ser Val Met Ile Phe Asn

325 330 335
Thr Ser Ala Leu Pro His Leu Tyr Gln Ile Lys Gln Leu Gln Ala Leu

340 345 350
Ala Asn Tyr Ser Ile Gly Val Ser Cys Met Asn Glu Ile Gly Trp Ser

355 360 365
Ala Val Ser Pro Trp Ile Leu Ala Ser Thr Thr Glu Gly Ala Pro Ser

370 375 380
Val Ala Pro Leu Asn Val Thr Val Phe Leu Asn Glu Ser Ser Asp Asn

385 390 395 400
Val Asp Ile Arg Trp Met Lys Pro Pro Thr Lys Gln Gln Asp Gly Glu

405 410 415
Leu Val Gly Tyr Arg Ile Ser His Val Trp Gln Ser Ala Gly Ile Ser

420 425 430
Lys Glu Leu Leu Glu Glu Val Gly Gln Asn Gly Ser Arg Ala Arg Ile

435 440 445
Ser Val Gln Val His Asn Ala Thr Cys Thr Val Arg Ile Ala Ala Val

450 455 460
Thr Arg Gly Gly Val Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Lys Ile Phe Ile

465 470 475 480
Pro Ala His Gly Trp Val Asp Tyr Ala Pro Ser Ser Thr Pro Ala Pro

485 490 495
Gly Asn Ala Asp Pro Val Leu Ile Ile

500 505

<210> 3

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cyno MerTK ECD

<400> 3

Met Gly Leu Ala Pro Leu Pro Leu Pro Leu Leu Gly Leu Phe Leu

1 5 10 15

Pro Ala Leu Trp Ser Arg Ala Ile Thr Glu Ala Arg Glu Glu Ala Lys
20 25 30

Pro Tyr Pro Leu Phe Pro Gly Pro Leu Pro Gly Ser Leu Gln Thr Asp
35 40 45

His Thr Ser Leu Leu Ser Leu Pro His Thr Ser Gly Tyr Gln Pro Ala
50 55 60

Leu Met Phe Ser Pro Thr Gln Pro Gly Arg Pro Tyr Thr Gly Asn Val
65 70 75 80

Ala Ile Pro Arg Val Thr Ser Ala Gly Ser Lys Leu Leu Pro Pro Leu
85 90 95

Ala Phe Lys His Thr Val Gly His Ile Ile Leu Ser Glu His Lys Asp
100 105 110

Val Lys Phe Asn Cys Ser Ile Ser Val Pro Asn Ile Tyr Gln Asp Thr
115 120 125

Thr Ile Ser Trp Trp Lys Asp Gly Lys Glu Leu Leu Gly Ala His His
130 135 140

Ala Ile Thr Gln Phe Tyr Pro Asp Asp Glu Val Thr Ala Ile Ile Ala
145 150 155 160

Ser Phe Ser Ile Thr Ser Val Gln Arg Ser Asp Asn Gly Ser Tyr Ile
165 170 175

Cys Lys Met Lys Ile Asn Asn Glu Glu Ile Val Ser Asp Pro Ile Tyr
180 185 190

Ile Glu Val Gln Gly Leu Pro His Phe Thr Lys Gln Pro Glu Ser Met
195 200 205

Asn Val Thr Arg Asn Thr Ala Phe Asn Leu Thr Cys Gln Ala Val Gly
210 215 220

Pro Pro Glu Pro Val Asn Ile Phe Trp Val Gln Asn Ser Ser Arg Val
225 230 235 240

Asn Glu Gln Pro Glu Lys Ser Pro Ser Val Leu Thr Val Pro Gly Leu
245 250 255

Thr Glu Met Ala Val Phe Ser Cys Glu Ala His Asn Asp Lys Gly Leu

260	265	270
Thr Val Ser Lys Gly Val Gln Ile Asn Ile Lys Ala Ile Pro Ser Pro		
275	280	285
Pro Thr Glu Val Ser Ile His Asn Ser Thr Ala His Ser Ile Leu Ile		
290	295	300
Ser Trp Val Pro Gly Phe Asp Gly Tyr Ser Pro Phe Arg Asn Cys Ser		
305	310	315
Val Gln Val Lys Glu Val Asp Pro Leu Ser Asn Gly Ser Val Met Ile		
325	330	335
Phe Asn Thr Ser Ala Ser Pro His Met Tyr Gln Ile Lys Gln Leu Gln		
340	345	350
Ala Leu Ala Asn Tyr Ser Ile Gly Val Ser Cys Met Asn Glu Ile Gly		
355	360	365
Trp Ser Ala Val Ser Pro Trp Ile Leu Ala Ser Thr Thr Glu Gly Ala		
370	375	380
Pro Ser Val Ala Pro Leu Asn Val Thr Val Phe Leu Asn Glu Ser Arg		
385	390	395
Asp Asn Val Asp Ile Arg Trp Met Lys Pro Leu Thr Lys Arg Gln Ala		
405	410	415
Gly Glu Leu Val Gly Tyr Arg Ile Ser His Val Trp Gln Ser Ala Gly		
420	425	430
Ile Ser Lys Glu Leu Leu Glu Glu Val Gly Gln Asn Asn Ser Arg Ala		
435	440	445
Gln Ile Ser Val Gln Val His Asn Ala Thr Cys Thr Val Arg Ile Ala		
450	455	460
Ala Val Thr Lys Gly Gly Val Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Lys Ile		
465	470	475
Phe Ile Pro Ala His Gly Trp Val Asp His Ala Pro Ser Ser Thr Pro		
485	490	495
Ala Pro Gly Asn Ala Asp Pro Val Leu Ile Ile		
500	505	

<210> 4

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Murine MerTK ECD

<400> 4

Met Val Leu Ala Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Pro Ala Leu

1 5 10 15

Trp Ser Gly Gly Thr Ala Glu Lys Trp Glu Glu Thr Glu Leu Asp Gln

20 25 30

Leu Phe Ser Gly Pro Leu Pro Gly Arg Leu Pro Val Asn His Arg Pro

35 40 45

Phe Ser Ala Pro His Ser Ser Arg Asp Gln Leu Pro Pro Pro Gln Thr

50 55 60

Gly Arg Ser His Pro Ala His Thr Ala Ala Pro Gln Val Thr Ser Thr

65 70 75 80

Ala Ser Lys Leu Leu Pro Pro Val Ala Phe Asn His Thr Ile Gly His

85 90 95

Ile Val Leu Ser Glu His Lys Asn Val Lys Phe Asn Cys Ser Ile Asn

100 105 110

Ile Pro Asn Thr Tyr Gln Glu Thr Ala Gly Ile Ser Trp Trp Lys Asp

115 120 125

Gly Lys Glu Leu Leu Gly Ala His His Ser Ile Thr Gln Phe Tyr Pro

130 135 140

Asp Glu Glu Gly Val Ser Ile Ile Ala Leu Phe Ser Ile Ala Ser Val

145 150 155 160

Gln Arg Ser Asp Asn Gly Ser Tyr Phe Cys Lys Met Lys Val Asn Asn

165 170 175

Arg Glu Ile Val Ser Asp Pro Ile Tyr Val Glu Val Gln Gly Leu Pro

180 185 190

Tyr Phe Ile Lys Gln Pro Glu Ser Val Asn Val Thr Arg Asn Thr Ala

195 200 205
 Phe Asn Leu Thr Cys Gln Ala Val Gly Pro Pro Glu Pro Val Asn Ile
 210 215 220
 Phe Trp Val Gln Asn Ser Ser Arg Val Asn Glu Lys Pro Glu Arg Ser
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Leu Thr Val Pro Gly Leu Thr Glu Thr Ala Val Phe Ser
 245 250 255
 Cys Glu Ala His Asn Asp Lys Gly Leu Thr Val Ser Lys Gly Val His

 260 265 270
 Ile Asn Ile Lys Val Ile Pro Ser Pro Pro Thr Glu Val His Ile Leu
 275 280 285
 Asn Ser Thr Ala His Ser Ile Leu Val Ser Trp Val Pro Gly Phe Asp
 290 295 300
 Gly Tyr Ser Pro Leu Gln Asn Cys Ser Ile Gln Val Lys Glu Ala Asp
 305 310 315 320
 Arg Leu Ser Asn Gly Ser Val Met Val Phe Asn Thr Ser Ala Ser Pro

 325 330 335
 His Leu Tyr Glu Ile Gln Gln Leu Gln Ala Leu Ala Asn Tyr Ser Ile
 340 345 350
 Ala Val Ser Cys Arg Asn Glu Ile Gly Trp Ser Ala Val Ser Pro Trp
 355 360 365
 Ile Leu Ala Ser Thr Thr Glu Gly Ala Pro Ser Val Ala Pro Leu Asn
 370 375 380
 Ile Thr Val Phe Leu Asn Glu Ser Asn Asn Ile Leu Asp Ile Arg Trp

 385 390 395 400
 Thr Lys Pro Pro Ile Lys Arg Gln Asp Gly Glu Leu Val Gly Tyr Arg
 405 410 415
 Ile Ser His Val Trp Glu Ser Ala Gly Thr Tyr Lys Glu Leu Ser Glu
 420 425 430
 Glu Val Ser Gln Asn Gly Ser Trp Ala Gln Ile Pro Val Gln Ile His
 435 440 445

Asn Ala Thr Cys Thr Val Arg Ile Ala Ala Ile Thr Lys Gly Gly Ile

450 455 460
Gly Pro Phe Ser Glu Pro Val Asn Ile Ile Ile Pro Glu His Ser Lys
465 470 475 480
Val Asp Tyr Ala Pro Ser Ser Thr Pro Ala Pro Gly Asn Thr Asp Ser
485 490 495
Met

<210> 5

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-01 Heavy Chain Variable

<400> 5

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Cys Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Arg Tyr Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 6

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-02 Heavy Chain Variable

<400> 6

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Gln Pro Gly Glu

1	5	10	15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
	20	25	30
Gly Val Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met			
	35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Ser Ser Ala Ser Thr Ala Phe			

65	70	75	80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys			
	85	90	95
Ala Arg Arg Val Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr			
	100	105	110
Ser Val Thr Val Ser Ser			

115

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-03 Heavy Chain Variable

<400> 7

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1	5	10	15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly			
	20	25	30
Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Thr Leu Glu Trp			
	35	40	45

Met Gly Tyr Met Ser Phe Asp Gly Asp Asn Lys Phe Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Asn Tyr Gly Ser Thr Glu Ala Asn Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 8

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-04 Heavy Chain Variable

<400

> 8

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Cys Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Asp Asn Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 9

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-05 Heavy Chain Variable

<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Gln Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Gly Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Thr Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-06 Heavy Chain Variable

<400> 10

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-07 Heavy Chain Variable

<400> 11

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Thr Leu Glu Trp
 35 40 45

Met Gly Tyr Met Ser Phe Asp Gly Asp Asn Lys Phe Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
 65 70 75 80
 Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Tyr Asn Tyr Gly Ser Thr Glu Ala Asn Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Thr

115 120

<210> 12

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-08 Heavy Chain Variable

<400> 12

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Val Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 13

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-09 Heavy Chain Variable

<400> 13

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 His Ile Lys Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Ala Tyr Asp Gly Tyr Tyr Val Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 14

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-10 Heavy Chain Variable

<400> 14

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Ser

20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Ser Asp Asp Asp Lys Arg Ser Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Gln Asp Ser Ser Thr Asn Gln Val

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ser His Leu Thr Pro Val Arg Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Pro Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Glu

115

<210> 15

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-11 Heavy Chain Variable

<400> 15

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser His Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Ile Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Lys Gly His Asp Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 16

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-12 Heavy Chain Variable

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser His

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Ser Arg Leu Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ile Thr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 17

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-13 Heavy Chain Variable

<400> 17

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Asn Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn His Phe Phe

[illegible]

1	5					10					15				
Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
20					25					30					
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Asp	Leu	Gln	Trp	Met
35					40					45					
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe
50					55					60					
Thr	Gly	Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr

65	70										75					80				
Leu	Gln	Ile	Asn	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys					
85										90					95					
Ala	Lys	Gly	Gly	His	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr					
100										105					110					
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala															
115																				
<210>	19																			
<211>	118																			
<212>	PRT																			

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15 Heavy Chain Variable

<400> 19

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1	5	10	15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
	20	25	30
Gly Val His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met			
	35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr			

65	70	75	80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys			
	85	90	95
Ala Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
	100	105	110
Ser Val Thr Val Ser Ser			
	115		

<210> 20

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16 Heavy Chain Variable

<400> 20

Leu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1	5	10	15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His			
	20	25	30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met			
	35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe			

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Met Glu Thr Ser Ala Ser Ala Ala Phe

65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 21

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-17 Heavy Chain Variable

<400

> 21

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ser Arg Gly Ala Val Leu Arg Ala Gly Ala Met Asp Cys Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-18 Heavy Chain Variable

<400> 22

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr

20 25 30

Gly Met Thr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Gln Leu Gly Leu Arg Pro Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 23

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-19 Heavy Chain Variable

<400> 23

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Gly Phe Asn Pro Asn Asn Val Ile Thr Ser Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Asp Leu Leu Trp Ser Leu Leu Leu Pro Gly Asn Tyr Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 24

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-20 Heavy Chain Variable

<400> 24

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Thr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Leu Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Arg Leu Gly Leu Arg Pro Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 25

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-21 Heavy Chain Variable

<400> 25

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1

5

10

15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20

25

30

Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Asp Leu Lys Trp Met

35

40

45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Lys Tyr Ala Asp Asp Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Ala Leu Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Ile Thr Asn Phe Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Gly Arg Leu Gly Leu Arg Pro Leu Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 26

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-22 Heavy Chain Variable

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Asp Leu Val Glu Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Ser Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Leu Tyr Phe Asp Asn Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 27

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-23 Heavy Chain Variable

<400> 27

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His

20 25 30

His Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Val Asp Pro Tyr Asn Asp Tyr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Arg Val Tyr Asp Gly Phe Tyr Val Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-24 Heavy Chain Variable

<400> 28

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Asn Ile Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
50 55 60

Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

65 70 75 80
Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Arg Ser Pro Tyr Ser Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-25 Heavy Chain Variable

<400> 29

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Val Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Asn Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Leu Gly Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ile Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 30

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> MTK-26 Heavy Chain Variable

<400> 30

Ala Val Gln Phe Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Leu Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asp Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80
 Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Gly Tyr Tyr Arg Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-27 Heavy Chain Variable

<400> 31

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Gln Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Ala Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Thr Leu Phe Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 32

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-28 Heavy Chain Variable

<400> 32

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Thr Leu Lys Asn Glu Asp Thr Thr Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Leu Arg Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 33

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29 Heavy Chain Variable

<400> 33

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-30 Heavy Chain Variable

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Ile Leu Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-31 Heavy Chain Variable

<400> 35

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Ser Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Leu Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 36

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-32 Heavy Chain Variable

<400> 36

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val His Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Leu

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Ser
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Asn Asn Leu Gln Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Asn Trp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Thr
 115

<210> 37

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33, 34 Heavy Chain Variable

<400> 37

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-35 Heavy Chain Variable

<400> 38

Gln Val Leu Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Ile Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Thr Asn Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-36 Heavy Chain Variable

<400> 39

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe

20 25 30
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Tyr Asp Asp Lys Tyr Tyr Glu Pro Ala
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Tyr Tyr Gly Thr Ser Tyr Arg Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-01 Light Chain Variable

<400> 40

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 41

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-02 Light Chain Variable

<400> 41

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Asn Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Ala Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-03 Light Chain Variable

<400> 42

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Phe Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35 40 45
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
 85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 43

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-04 Light Chain Variable

<400> 43

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
 100 105

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-05 Light Chain Variable

<400> 44

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Phe Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Leu His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 45

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-06 Light Chain Variable

<400> 45

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65	70					75					80				
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Lys	Pro	Pro	Thr
85					90					95					
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
100					105										

<210> 46

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-07 Light Chain Variable

<400> 46

Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Phe	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Tyr	Met
			20					25					30		
His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Phe
		35					40					45			
Ser	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50						55				60				

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 47

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-08 Light Chain Variable

<400> 47

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80
 Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-09 Light Chain Variable

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Thr Thr Ser

 20 25 30

Val Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Glu Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu

 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Gln Leu Lys

100 105

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-10 Light Chain Variable

<400> 49

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Lys Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 50

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-11 Light Chain Variable

<400> 50

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80
 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Arg Ser Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 51

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-12 Light Chain Variable

<400> 51

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45
 Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 52

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-13 Light Chain Variable

<400> 52

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35 40 45

Ser Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 53

<211> 106

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-14 Light Chain Variable

<400> 53

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ser Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65	70					75					80				
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Gly	Ser	Asn	Pro	Arg	Thr
85					90					95					
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
100					105										

<210> 54

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15 Light Chain Variable

<400> 54

Gln	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Leu	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25					30		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			
Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				

Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu
65					70					75					80
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Arg	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
				100					105						

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16 Light Chain Variable

<400> 55

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Lys Lys Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Asn Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-17 Light Chain Variable

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
 65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-18 Light Chain Variable

<400> 57

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-19 Light Chain Variable

<400> 58

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Ser Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-20 Light Chain Variable

<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-21 Light Chain Variable

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-22 Light Chain Variable

<400> 61

Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Thr Ser Tyr Pro Leu

 85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-23 Light Chain Variable

<400> 62

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	His	Lys	Phe	Met	Ser	Thr	Pro	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Ser	Thr	Ala
			20					25					30		
Val	Ala	Trp	Phe	His	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Ser	Thr	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ala Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-24 Light Chain Variable

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-25 Light Chain Variable

<400> 64

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Thr
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln Leu Trp Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 65

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-26 Light Chain Variable

<400> 65

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Ala Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Met

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr

35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 66

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-27 Light Chain Variable

<400> 66

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45
Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Arg Ser
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 67

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-28 Light Chain Variable

<400> 67

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Gly Asn Pro Thr Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
100 105

<210> 68

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29 Light Chain Variable

<400> 68

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

His Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 69

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-30 Light Chain Variable

<400> 69

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 70

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-31 Light Chain Variable

<400> 70

Asp Val Ser Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Ser Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 71

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-32 Light Chain Variable

<400> 71

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Gly Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 72

<211> 107

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33, 34 Light Chain Variable

<400> 72

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

 50 55 60
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Glu Met Lys

100 105

<210> 73

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-35 Light Chain Variable

<400> 73

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser His

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Thr Ile Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Val Leu Lys

100 105

<210> 74

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-36 Light Chain Variable

<400> 74

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Phe Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Arg Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45
Ala Thr Tyr Asn Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-01, 04, 06, 08, 14 HVR-H1

<400> 75

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-02 HVR-H1

<400> 76

Asp Tyr Gly Val Asn

1 5

<210> 77

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-03, 07, 13 HVR-H1

<400> 77

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-05 HVR-H1

<400> 78

Ser Tyr Trp Ile Gln

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-09 HVR-H1

<400> 79

Asn His His Ile Lys

1 5

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-10 HVR-H1

<400> 80

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-11 HVR-H1

<400> 81

Asp Tyr Gly Val His

1 5

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-12 HVR-H1

<400> 82

Ser His Trp Met His

1 5

<210> 83

<211> 5

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15, 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 15.9,
15.10, 15.11, 15.12, 15.13, 15.14, 15.15 HVR-H1

<400> 83

Asn Tyr Gly Val His

1 5

<210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16, 16.1, 16.2 HVR-H1

<400> 84

Asn His Gly Met Asn

1 5

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-17 HVR-H1

<400> 85

Asn Phe Gly Met Asn

1 5

<210> 86

<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-18 HVR-H1
 <400> 86
 His Tyr Gly Met Thr
 1 5
 <210> 87
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-19 HVR-H1
 <400> 87
 Glu Tyr Thr Met His
 1 5
 <210> 88
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-20 HVR-H1
 <400> 88
 Asn Tyr Gly Met Thr
 1 5
 <210> 89
 <211> 5
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> MTK-21 HVR-H1
 <400> 89
 Asn Phe Gly Met Thr
 1 5
 <210> 90
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-22, 24, 30, 33, 33.1, 33.2, 33.3, 33.4, 33.5, 33.6, 33.7,
33.8, 33.9, 33.10, 33.11, 33.12, 33.13, 33.14, 33.15, 33.16,
33.17, 33.18, 33.19, 33.20, 33.21, 33.22, 33.23, 33.24, 34 HVR-H1

<400> 90

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-23 HVR-H1

<400> 91

Asn His His Ile Asn

1 5

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-25 HVR-H1

<400> 92

Asp Tyr Tyr Met Ala

1 5

<210> 93

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-26 HVR-H1

<400> 93

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asp

1 5

<210> 94

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-27 HVR-H1

<400> 94

Asp Asp Tyr Met His

1 5

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-28, 29, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 29.10, 29.11, 29.12,
29.13, 29.14, 29.15, 29.19, 29.20, 29.21 HVR-H1

<400> 95

Thr Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-31, 32 HVR-H1

<400> 96

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-35 HVR-H1

<400> 97

Ser Tyr Asp Ile His

1 5

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-36 HVR-H1

<400> 98

Thr Phe Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 99

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-01, 04, 08, 15, 16, 16.2, 17, 18, 20 HVR-H2

<400> 99

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210>

> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-02 HVR-H2

<400> 100

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 101

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-03, 07 HVR-H2

<400> 101

Tyr Met Ser Phe Asp Gly Asp Asn Lys Phe Asn Pro Ser Leu Lys Asn

1 5 10 15

<210> 102

<211>

17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-05 HVR-H2

<400> 102

Glu Ile Phe Pro Gly Thr Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-06 HVR-H2

<400> 103

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-09 HVR-H2

<400> 104

Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 105

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-10 HVR-H2

<400> 105

His Ile Trp Ser Asp Asp Asp Lys Arg Ser Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> MTK-11 HVR-H2

<400> 106

Val Ile Trp Ser Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 107

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-12 HVR-H2

<400> 107

Met Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Ser Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 108

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-13 HVR-H2

<400> 108

Asn Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn

1 5 10 15

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-14 HVR-H2

<400> 109

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-19 HVR-H2

<400> 110

Gly Phe Asn Pro Asn Asn Val Ile Thr Ser Tyr Asn Gln Arg Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-21 HVR-H2

<400> 111

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Lys Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-22 HVR-H2

<400>

112

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Ser Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-23 HVR-H2

<400> 113

Asn Val Asp Pro Tyr Asn Asp Tyr Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 114

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-24 HVR-H2

<400> 114

Met Ile His Pro Asn Ile Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Ser

1 5 10 15
<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-25 HVR-H2

<400> 115

Asn Ile Asn Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Leu Gly Ser Leu Lys

1 5 10 15
Ser

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-26 HVR-H2

<400> 116

Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn

1 5 10 15

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-27 HVR-H2

<400> 117

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-28, 31 HVR-H2

<400> 118

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29, 29.2, 29.4, 29.5, 29.8, 29.9, 29.10 HVR-H2

<400> 119

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-30 HVR-H2

<400> 120

Asn Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 121

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-32 HVR-H2

<400> 121

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 122

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33, 34 HVR-H2

<400> 122

Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-35 HVR-H2

<400> 123

Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Ile Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 124

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-36 HVR-H2

<400> 124

His Ile Trp Trp Tyr Asp Asp Lys Tyr Tyr Glu Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-01 HVR-H3

<400> 125

Arg Asp Arg Tyr Thr Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-02 HVR-H3

<400> 126

Arg Val Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-03, 07 HVR-H3

<400> 127

Gly Gly Tyr Asn Tyr Gly Ser Thr Glu Ala Asn

1 5 10

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-04 HVR-H3

<400> 128

Tyr Asp Asn Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-05 HVR-H3

<400> 129

Asp Gly Ala Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-06 HVR-H3

<400> 130

Tyr Tyr Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-08 HVR-H3

<400> 131

Glu Val Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 132

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-09 HVR-H3

<400> 132

Arg Ala Tyr Asp Gly Tyr Tyr Val Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-10 HVR-H3

<400> 133

Leu Thr Pro Val Arg Glu Phe Ala Tyr

1 5

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-11 HVR-H3

<400> 134

Lys Gly His Asp Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 135

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-12 HVR-H3

<400> 135

Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ile Thr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-13 HVR-H3

<400> 136

Asp Gly Gly Asn Tyr Arg Ser Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-14 HVR-H3

<400> 137

Gly Gly His Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15, 15.2, 15.3, 15.4, 15.6, 15.7, 15.14, 15.15 HVR-H3

<400> 138

Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr

1 5

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16, 16.1, 16.2 HVR-H3

<400> 139

Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-17 HVR-H3

<400> 140

Gly Ala Val Leu Arg Ala Gly Ala Met Asp Cys

1 5 10

<210> 141

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-18 HVR-H3

<400> 141

Gly Gly Gly Gln Leu Gly Leu Arg Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-19 HVR-H3

<400> 142

Gly Asp Leu Leu Trp Ser Leu Leu Leu Pro Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 143

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> MTK-20, 21 HVR-H3

<400> 143

Gly Gly Gly Arg Leu Gly Leu Arg Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-22 HVR-H3

<400> 144

Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Leu Tyr Phe Asp Asn

1 5 10

<210> 145

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-23 HVR-H3

<400> 145

Arg Val Tyr Asp Gly Phe Tyr Val Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 146

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-24 HVR-H3

<400> 146

Arg Ser Pro Tyr Ser Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-25 HVR-H3

<400> 147

Tyr Tyr Tyr Gly Ser Val Asp Tyr

1 5

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-26 HVR-H3

<400> 148

Glu Gly Gly Tyr Tyr Arg Ser Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-27 HVR-H3

<400> 149

Leu Phe Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-28 HVR-H3

<400> 150

Phe Leu Arg Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29, 29.19, 29.20, 29.21 HVR-H3

<400> 151

Tyr Thr Asn Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-30 HVR-H3

<400> 152

Gln Ile Leu Leu Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 153

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-31 HVR-H3

<400> 153

Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Leu Tyr His Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-32 HVR-H3

<400> 154

Glu Asp Asn Trp Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33, 33.2, 33.4, 33.5, 33.6, 33.7, 33.9, 33.10, 33.12, 33.13,

33.14, 33.15, 33.16, 33.17, 33.18, 33.19, 33.20, 33.21, 33.22,

33.24, 34 HVR-H3

<400> 155

Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-35 HVR-H3

<400> 156

Ala Tyr Tyr Thr Asn Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 157

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-36 HVR-H3

<400> 157

Ile Tyr Tyr Gly Thr Ser Tyr Arg Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 158

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-01, 04, 06, 15, 15.1, 15.2, 15.11, 15.14, 15.15 HVR-L1

<400> 158

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-02 HVR-L1

<400> 159

Arg Ala Asn Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-03 HVR-L1

<400> 160

Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met His

1 5 10

<210> 161

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-05 HVR-L1

<400> 161

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Phe Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 162

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-07 HVR-L1

<400> 162

Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-08 HVR-L1

<400> 163

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 164

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-09 HVR-L1

<400> 164

Lys Ala Ser Gln Asp Val Thr Thr Ser Val Ala

1 5 10

<210> 165

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-10 HVR-L1

<400> 165

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 166

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> MTK-11 HVR-L1

<400> 166

Thr Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Phe His

1 5 10

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-12, 13 HVR-L1

<400> 167

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-14 HVR-L1

<400> 168

Arg Ser Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16, 16.1 HVR-L1

<400> 169

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 170

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-17 HVR-L1

<400> 170

Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 171

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-18 HVR-L1

<400> 171

Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 172

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-19 HVR-L1

<400> 172

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 173

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-20, 21 HVR-L1

<400> 173

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 174

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-22 HVR-L1

<400> 174

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-23 HVR-L1

<400> 175

Lys Ala Ser Arg Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 176

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-24 HVR-L1

<400> 176

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-25 HVR-L1

<400> 177

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Thr Val Ala

1 5 10

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-26 HVR-L1

<400> 178

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Met His

1 5 10

<210> 179

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MTK-27 HVR-L1

<400> 179

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ser Val Ala

1 5 10

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-28 HVR-L1

<400> 180

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29, 29.19, 29.20, 29.21, 32 HVR-L1

<400> 181

Arg Ala Thr Ser Ser Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 182

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-30 HVR-L1

<400> 182

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 183

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-31 HVR-L1

<400> 183

Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33, 34 HVR-L1

<400> 184

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 185

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-35 HVR-L1

<400> 185

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser His Tyr Leu His

1 5 10

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-36 HVR-L1

<400> 186

Arg Ala Thr Ser Ser Val Arg Tyr Met His

1 5 10

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-01, 02, 04, 06, 08, 14, 15, 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5,
15.6, 15.7, 15.8, 15.9, 15.10, 15.11, 15.12, 15.13, 15.14, 15.15,
28, 29, 29.1, 29.2, 29.3, 29.10, 29.11, 29.18, 29.19, 29.20,
29.21, 32 HVR-L2

<400> 187

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-03, 07, 26 HVR-L2

<400> 188

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-05 HVR-L2

<400> 189

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-09 HVR-L2

<400> 190

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 191

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-10, 18, 20 HVR-L2

<

<400> 191

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 192

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-11 HVR-L2

<400> 192

Ser Thr Ser Asn Leu Pro Ser

1 5

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-12 HVR-L2

<400> 193

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 194

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-13 HVR-L2

<400> 194

Ser Thr Phe Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 195

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16, 16.1, 16.2, 25, 27 HVR-L2

<400> 195

Leu Ala Ser Asn Arg His Thr

1 5

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-17 HVR-L2

<400> 196

Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-19 HVR-L2

<400>

> 197

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-21 HVR-L2

<400> 198

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-22 HVR-L2

<400> 199

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-23 HVR-L2

<400> 200

Ser Ala Ser Tyr Arg Ser Thr

1 5

<210> 201

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-24 HVR-L2

<400> 201

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 202

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-30, 31 HVR-L2

<400> 202

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33, 33.2, 33.3, 33.4, 33.6, 33.7, 33.8, 33.9, 33.10, 33.11,

33.12, 33.13, 33.14, 33.15, 33.16, 33.17, 33.18, 33.19, 33.20,

33.23, 33.24, 34 HVR-L2

<400> 203

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 204

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-35 HVR-L2

<400> 204

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-36 HVR-L2

<400> 205

Ala Thr Tyr Asn Leu Thr Ser

1 5

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-01 HVR-L3

<400> 207

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-02, 29, 29.19, 29.20, 29.21 HVR-L3

<400> 208

Gln Gln Trp Gly Ser Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-03, 07, 13, 26 HVR-L3

<400> 209

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-04, 15, 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 15.9,
15.10, 15.11, 15.12, 15.13, 15.14, 15.15, 32 HVR-L3

<400> 210

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 211

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-05 HVR-L3

<400> 211

Leu His His Tyr Gly Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 212

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-06 HVR-L3

<400> 212

Gln Gln Trp Ser Ser Lys Pro Pro Thr

1 5

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-08 HVR-L3

<400> 213

Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-09 HVR-L3

<400> 214

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 215

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-10 HVR-L3

<400> 215

Gln Gln Tyr Thr Lys Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 216

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-11 HVR-L3

<400> 216

His Gln Tyr Tyr Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> MTK-12 HVR-L3

<400> 217

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-14 HVR-L3

<400> 218

Gln Gln Trp Gly Ser Asn Pro Arg Thr

1 5

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16, 16.1, 16.2 HVR-L3

<400> 219

Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 220

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-17 HVR-L3

<400> 220

Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 221

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-18, 21 HVR-L3

<400> 221

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-19 HVR-L3

<400> 222

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 223

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-20 HVR-L3

<400> 223

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

1 5

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-22 HVR-L3

<400> 224

Gln Gln Tyr Thr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 225

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-23 HVR-L3

<400> 225

Gln Gln His Tyr Ser Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 226

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-24 HVR-L3

<400> 226

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-25 HVR-L3

<400> 227

Leu Gln Leu Trp Asn Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-27 HVR-L3

<400> 228

Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 229

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-28 HVR-L3

<400> 229

His Gln Trp Ser Gly Asn Pro Thr

1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-30, 31 HVR-L3

<400> 230

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33, 33.1, 33.2, 33.3, 33.5, 33.6, 33.7, 33.8, 33.9, 33.10,

33.11, 33.13, 33.14, 33.16, 34 HVR-L3

<400> 231

Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-35 HVR-L3

<400> 232

Gln Gln Gly Ser Thr Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-36 HVR-L3

<400> 233

His Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr

1 5

<210> 234

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.1 Heavy Chain Variable

<400> 234

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Gln Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 235

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.2 Heavy Chain Variable

<400> 235

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Gly Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 236

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.3, 15.4 Heavy Chain Variable

<400> 236

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 237

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.5 Heavy Chain Variable

<400> 237

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Thr Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 238

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.6 Heavy Chain Variable

<400> 238

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Tyr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 239
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.7 Heavy Chain Variable
<400> 239

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 240
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.8 Heavy Chain Variable

<400> 240

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Val Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 241

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.9 Heavy Chain Variable

<400> 241

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 242

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.10 Heavy Chain Variable

<400> 242

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Gln Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Ala Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 243

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.11 Heavy Chain Variable

<400> 243

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Glu Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Gln Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 244

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.12 Heavy Chain Variable

<400> 244

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Gln Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Val Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 245

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.13 Heavy Chain Variable

<400> 245

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 246

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.14, 15.15 Heavy Chain Variable

<400> 246

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 247

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.1, 15.2, 15.11, 15.14 Light Chain Variable

<400> 247

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr

35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr

85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 248

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.3 Light Chain Variable

<400> 248

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser His Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 249

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.4, 15.5, 15.6, 15.10 Light Chain Variable

<400> 249

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 250

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.7 Light Chain Variable

<400> 250

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Gly Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 251

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.8, 15.12 Light Chain Variable

<400> 251

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Pro Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 252

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.9 Light Chain Variable

<400> 252

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Thr Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 253

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.13 Light Chain Variable

<400> 253

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gln Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 254

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.15 Light Chain Variable

<400> 254

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 255

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.1 Heavy Chain Variable

<400> 255

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 256

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 Heavy Chain Variable

<400> 256

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120
 <210> 257
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-16.1 Light Chain Variable
 <400> 257
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 258
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-16.2 Light Chain Variable
 <400> 258
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45
Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 259

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.1 Heavy Chain Variable

<400> 259

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 260

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.2 Heavy Chain Variable

<400> 260

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 261

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.3 Heavy Chain Variable

<400> 261

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Ala Tyr Thr Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 262

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.4 Heavy Chain Variable

<400> 262

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.5 Heavy Chain Variable

<400> 263

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Pro Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 264

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.6, 29.12, 29.15 Heavy Chain Variable

<400> 264

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Met Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 265

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.7, 29.14 Heavy Chain Variable

<400> 265

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Ser Tyr Thr Asp Asp Phe

50 55 60
 Lys Ala Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 266
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-29.8 Heavy Chain Variable
 <400> 266
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Asn Val Ser Thr Ala Tyr

 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 267
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-29.9 Heavy Chain Variable
 <400> 267
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 268

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.10 Heavy Chain Variable

<400> 268

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Ser Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 269

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.11 Heavy Chain Variable

<400> 269

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 270

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.13 Heavy Chain Variable

<400> 270

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Ala Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 271

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.16, 29.18 Heavy Chain Variable

<400> 271

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Trp Val Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

[illegible]

<220><223> MTK-29.17 Heavy Chain Variable

<400> 272

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25						30	
Gly	Leu	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40						45		
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Thr	Tyr	Ala	Gln	Gly	Phe

[illegible]

<210> 273

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.19, 29.20, 29.21 Heavy Chain Variable

<400> 273

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Thr Asn Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 274

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.1 Light Chain Variable

<400> 274

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Trp Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 275

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.2 Light Chain Variable

<400> 275

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Ile Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 276

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.3 Light Chain Variable

<400> 276

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 277

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8 Light Chain Variable

<400> 277

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr

85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 278
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MTK-29.9 Light Chain Variable
<400> 278
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 279
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MTK-29.10, 29.11 Light Chain Variable
<400> 279
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr

85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 280

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.12 Light Chain Variable

<400> 280

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Gly Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 281

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.13 Light Chain Variable

<400> 281

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 282

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.14 Light Chain Variable

<400> 282

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Phe Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 283

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.15 Light Chain Variable

<400> 283

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Pro Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 284

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.16 Light Chain Variable

<400> 284

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Arg Leu Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 285

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.17 Light Chain Variable

<400> 285

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr

85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 286
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MTK-29.18 Light Chain Variable
<400> 286
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Thr Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 287
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MTK-29.19 Light Chain Variable
<400> 287
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Gly Tyr Met

20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 288

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.20 Light Chain Variable

<400> 288

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 289

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.21 Light Chain Variable

<400> 289

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Gly Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gly Ser Asn Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 290

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1, 33.8 Heavy Chain Variable

<400> 290

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 291

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.2 Heavy Chain Variable

<400> 291

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ser Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 292

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.3, 33.11 Heavy Chain Variable

<400> 292

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 293

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.4 Heavy Chain Variable

<400> 293

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Met Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 294

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.5 Heavy Chain Variable

<400> 294

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Met Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 295

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.6 Heavy Chain Variable

<400> 295

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Met Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Ser Tyr			
	20	25	30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe			
	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			

115

<210> 296

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.7 Heavy Chain Variable

<400> 296

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			

20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Ala Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 297

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.9 Heavy Chain Variable

<400> 297

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Arg Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 298

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.10 Heavy Chain Variable

<400> 298

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 299

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 Heavy Chain Variable

<400> 299

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 300

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.13 Heavy Chain Variable

<400> 300

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 301

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.14, 33.19, 33.20, 33.21 Heavy Chain Variable

<400> 301

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 302

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.15 Heavy Chain Variable

<400> 302

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 303

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.16 Heavy Chain Variable

<400> 303

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Trp Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 304

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.17 Heavy Chain Variable

<400> 304

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Ala Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 305

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.18 Heavy Chain Variable

<400> 305

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Ser Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 306

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.22 Heavy Chain Variable

<400> 306

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Leu

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 307

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.23 Heavy Chain Variable

<400> 307

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Tyr Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 308

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.24 Heavy Chain Variable

<400> 308

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 309

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 Light Chain Variable

<400> 309

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 310

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.2 Light Chain Variable

<400> 310

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gly Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 311

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.3, 33.13, 33.16 Light Chain Variable

<400> 311

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 312

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.4 Light Chain Variable

<400> 312

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Arg Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 313

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.5 Light Chain Variable

<400> 313

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 314

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.6 Light Chain Variable

<400> 314

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Met Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 315

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.7 Light Chain Variable

<400> 315

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 316

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.8 Light Chain Variable

<400> 316

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 317

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.9 Light Chain Variable

<400> 317

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Ala Ser Val Ser Asn Thr
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 318
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MTK-33.10 Light Chain Variable
<400> 318
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Gly Gln Ser Val Ser Asn Thr
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 319

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.11 Light Chain Variable

<400> 319

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Arg Asn Thr

20

25

30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 320

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 Light Chain Variable

<400> 320

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Asp Thr Arg Ser Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 321

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.14 Light Chain Variable

<400> 321

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 322

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.15, 33.17, 33.18 Light Chain Variable

<400> 322

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 323

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.19 Light Chain Variable

<400> 323

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Ala Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 324

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.20 Light Chain Variable

<400> 324

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 325

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.21 Light Chain Variable

<400> 325

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Val Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 326

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.22 Light Chain Variable

<400> 326

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Arg Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 327

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.23 Light Chain Variable

<400> 327

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 328

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.24 Light Chain Variable

<400> 328

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Arg Thr

20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 329

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.1, 15.3, 15.4, 15.5, 15.7, 15.8, 15.9, 15.13, 15.14,
15.15, 16.1 HVR-H2

<400> 329

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr
1 5 10 15
Gly

<210> 330

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.2 HVR-H2

<400> 330

Trp Gly Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 331

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.6 HVR-H2

<400> 331

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Tyr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 332

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.10, 15.12 HVR-H2

<400> 332

Trp Ile Asn Thr Tyr Gln Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 333

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.11 HVR-H2

<400> 333

Trp Ile Asn Thr Tyr Glu Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 334

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.1, 15.11 HVR-H3

<400> 334

Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Gln Asp Tyr

1 5

<210> 335

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.5 HVR-H3

<400> 335

Gly Thr Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr

1 5

<210> 336

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.8, 15.12 HVR-H3

<400> 336

Gly Val Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr

1 5

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.9 HVR-H3

<400> 337

Gly Tyr Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr

1 5

<210> 338

<

211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.10 HVR-H3

<400> 338

Gly Ala Arg Tyr Ala Tyr Met Asp Tyr

1 5

<210> 339

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.13 HVR-H3

<400> 339

Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Glu Asp Tyr

1 5

<210> 340

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.3 HVR-L1

<400> 340

Arg Ala Ser Ser His Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 341

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.4, 15.5, 15.6, 15.8, 15.10, 15.12, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4,

29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 29.10, 29.11, 29.12, 29.13, 29.14,

29.15, 29.16 HVR-L1

<400> 341

Arg Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 342

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.7 HVR-L1

<400> 342

Arg Ala Ser Ser Gly Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 343

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.9 HVR-L1

<400> 343

Arg Ala Ser Ser Ser Thr Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 344

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-15.13 HVR-L1

<400> 344

Arg Ala Ser Ser Ser Val Gln Tyr Met His

1 5 10

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 HVR-L1

<400> 345

Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 346

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.1, 29.5, 29.9, 29.16, 29.17, 29.18 HVR-H1

<400> 346

Ser Tyr Gly Leu Ser

1 5

<210> 347

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.8 HVR-H1

<400> 347

Thr Tyr Gly Leu Ser

1 5

<210> 348

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.1, 29.17, 29.19, 29.20, 29.21 HVR-H2

<400> 348

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 349

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.3 HVR-H2

<400> 349

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Ala Tyr Thr Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 350

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.6, 29.12, 29.15 HVR-H2

<400> 350

Trp Ile Asn Thr Met Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 351

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.7, 29.14 HVR-H2

<400> 351

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Ser Tyr Thr Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Ala

<210> 352

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.11 HVR-H2

<400> 352

Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.13 HVR-H2

<400> 353

Trp Ile Asn Thr Ala Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 354

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.16, 29.18 HVR-H2

<400> 354

Trp Val Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 355

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.1, 29.2 HVR-H3

<400> 355

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 356

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 29.10, 29.11,

29.12, 29.13, 29.14, 29.15, 29.16, 29.17, 29.18 HVR-H3

<400> 356

Tyr Thr Asn Tyr Gly Val Phe Asp Tyr

1 5

<210> 357

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.17 HVR-L1

<400> 357

Arg Ser Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 358

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.18 HVR-L1

<400> 358

Arg Ala Ser Ser Thr Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 359

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 29.12, 29.13, 29.14,
29.15, 29.16, 29.17 HVR-L2

<400> 359

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Gln

1 5

<210> 360

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.1 HVR-L3

<400> 360

Gln Gln Trp Gly Ser Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

MTK-29.2 HVR-L3

<400> 361

Gln Gln Trp Gly Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 362

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 29.10, 29.11,
29.12, 29.13, 29.14, 29.15, 29.17, 29.18 HVR-L3

<400> 362

Gln Gln Trp Gly Ser Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 363

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-29.16 HVR-L3

<400> 363

Gln Gln Trp Gly Arg Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1, 33.2, 33.3, 33.5, 33.6, 33.8, 33.11, 33.13, 33.16
HVR-H2

<400> 364

Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.4 HVR-H2

<400> 365

Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Met Asn Gln Lys Phe Gln

1	5	10	15
Gly			

<210> 366

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.7 HVR-H2

<400> 366

Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Ala Lys Phe Gln

1	5	10	15
Gly			

<210> 367

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.9 HVR-H2

<400> 367

Val Ile Asp Pro Ser Asp Arg Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1	5	10	15
Gly			

Gly

<210> 368

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.10, 33.12, 33.14, 33.19, 33.20, 33.21, 33.23, 33.24 HVR-H2

<400> 368

Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 369

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.15 HVR-H2

<400> 369

Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Val

<210> 370

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.17 HVR-H2

<400> 370

Val Ile Ala Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 371

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.18 HVR-H2

<400> 371

Val Ile Ser Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 372

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.22 HVR-H2

<400> 372

Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Leu Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 373

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1, 33.8 HVR-H3

<400> 373

Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr

1 5 10

<210> 374

<211> 10

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.3, 33.11 HVR-H3

<400> 374

Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 375

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.23 HVR-H3

<400> 375

Glu Ala Tyr Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 376

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1, 33.4, 33.5, 33.12, 33.14 HVR-L1

<400> 376

Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 377

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.2 HVR-L1

<400> 377

Gln Ala Ser Gly Ser Val Ser Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 378

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.3, 33.13, 33.15, 33.16, 33.17, 33.18, 33.20, 33.21, 33.22

HVR-L1

<400> 378

Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 379

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.6 HVR-L1

<400> 379

Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr Met Ala

1 5 10

<210> 380

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.7 HVR-L1

<400> 380

Gly Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 381

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.8 HVR-L1

<400> 381

Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Thr Val Ala

1 5 10

<210> 382

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.9 HVR-L1

<400> 382

Gln Ala Ser Ala Ser Val Ser Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 383

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.10 HVR-L1

<400> 383

Gln Ala Gly Gln Ser Val Ser Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 384

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.11 HVR-L1

<400> 384

Gln Ala Ser Arg Ser Val Arg Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 385

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.19 HVR-L1

<400> 385

Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Ala Thr Val Ala

1 5 10

<210> 386

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.23 HVR-L1

<400> 386

Ile Ala Ser Arg Ser Val Ser Asn Thr Val Ala

1 5 10

<210> 387

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.24 HVR-L1

<400> 387

Gln Ala Ser Arg Ser Val Ser Arg Thr Val Ala

1 5 10

<210> 388

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 HVR-L2

<400> 388

Tyr Ala Ser Leu Arg Tyr Thr

1 5

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.5 HVR-L2

<400> 389

Tyr Ala Ser Asn Arg Glu Thr

1 5

<210> 390

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.21 HVR-L2

<400> 390

Tyr Val Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 391

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.22 HVR-L2

<400> 391

Tyr Ala Ser Asn Arg Arg Thr

1 5

<210> 392

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.4 HVR-L3

<

400> 392

Gln Gln Asp Arg Arg Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 393

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 HVR-L3

<400> 393

Arg Gln Asp Thr Arg Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 394

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.15, 33.17, 33.18, 33.19, 33.21, 33.22, 33.23, 33.24 HVR-L3

<400> 394

Gln Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe Thr

1 5

<

210> 395

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.20 HVR-L3

<400> 395

Ala Gln Asp Met Arg Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 396

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 WT Fc with C-terminal lysine

<400> 396

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 397

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 WT Fc without C-terminal lysine

<400> 397

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65					70					75					80				
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys				
85					90					95									
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys				
100					105					110									
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro				
115					120					125									
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys				
130					135					140									
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp				
145					150					155					160				
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu				
165					170					175									
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu				
180					185					190									
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn				
195					200					205									
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly				
210					215					220									
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu				
225					230					235					240				
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr				
245					250					255									
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn				
260					265					270									
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe				
275					280					285									
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn				
290					295					300									
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr				
305					310					315					320				

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 398

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 LALAPS Fc with C-terminal lysine

<400> 398

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 399
<211> 329
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> huIgG1 LALAPS Fc without C-terminal lysine
<400> 399

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly							
325															
<210>	400														
<211>	330														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	huIgG1 NSLF Fc with C-terminal lysine														
<400>	400														
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1	5				10				15						
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
20				25				30							
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
35				40				45							
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
50				55				60							
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65	70				75				80						
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85				90				95							
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
100				105				110							
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
115				120				125							
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130				135				140							
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145	150				155				160						
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
165				170				175							

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser

195 200 205

Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 401

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 NSLF Fc without C-terminal lysine

<400> 401

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser
 195 200 205
 Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 402
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huIgG1 YTE Fc with C-terminal lysine
 <400> 402
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys

 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 403

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 YTE Fc without C-terminal lysine

<400> 403

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 404

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 LS Fc with C-terminal lysine

<400> 404

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 405

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 LS Fc without C-terminal lysine

<400> 405

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 406

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 LV5-112 Fc with C-terminal lysine

<400> 406

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gly Cys Ala Leu
 260 265 270
 Tyr Pro Thr Asn Cys Gly Gly Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 275 280 285
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 290 295 300
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 305 310 315 320
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 325 330 335
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340
 <210> 407
 <211> 341
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG1 LV5-112 Fc without C-terminal lysine

<400

> 407

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gly Cys Ala Leu
 260 265 270
 Tyr Pro Thr Asn Cys Gly Gly Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 275 280 285
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 290 295 300
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 305 310 315 320

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 325 330 335
 Ser Leu Ser Pro Gly
 340

 <210> 408
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huIgG2 WT Fc with C-terminal lysine
 <400> 408
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100

105

110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115

120

125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130

135

140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145

150

155

160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165

170

175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180

185

190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195

200

205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210

215

220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225

230

235

240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245

250

255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260

265

270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275

280

285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290

295

300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305

310

315

320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 409

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG2 WT Fc without C-terminal lysine

<400> 409

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210

> 410

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG4 WT Fc with C-terminal lysine

<400> 410

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65	70					75					80					
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
85					90					95						
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro	
100					105					110						
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
115					120					125						
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
130					135					140						
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
145					150					155					160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	
165					170					175						
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
180					185					190						
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	
195					200					205						
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
210					215					220						
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
225					230					235					240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
245					250					255						
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
260					265					270						
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
275					280					285						
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
290					295					300						
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
305					310					315					320	

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 411

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG4 WT Fc without C-terminal lysine

<400> 411

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 412
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Human IgG1 light chain constant region
<400> 412

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 <210> 413
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-16.1 with huIgG1 WT Fc with C-terminal lysine
 <400> 413
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 414
 <211> 449
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-16.1 with huIgG1 WT Fc without C-terminal lysine
 <400> 414
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly

<210> 415

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.1 with huIgG1 LALAPS Fc with C-terminal lysine

<400> 415

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 416
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-16.1 with huIgG1 LALAPS Fc without C-terminal lysine
 <400> 416
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
210	215	220	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
245	250	255	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
260	265	270	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
275	280	285	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
290	295	300	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu			
325	330	335	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
340	345	350	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
355	360	365	

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly

<210> 417

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.1 with huIgG1 NSLF Fc with C-terminal lysine

<400> 417

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

 Gly Lys
 450
 <210> 418
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-16.1 with huIgG1 NSLF Fc without C-terminal lysine
 <400> 418
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
210	215	220	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
245	250	255	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
260	265	270	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
275	280	285	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
290	295	300	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu			
325	330	335	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
340	345	350	

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 419

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.1 with huIgG4 Fc with C-terminal lysine

<400> 419

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
		160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 420

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.1 with huIgG4 Fc without C-terminal lysine

<400> 420

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
Ala Arg Lys Gly Val Thr	Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
240		
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
320		
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 421

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.1 light chain

<400> 421

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 422

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 with huIgG1 WT Fc with C-terminal lysine

<400> 422

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys

450

<210> 423

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 with huIgG1 WT Fc without C-terminal lysine

<400> 423

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65						70						75						80
Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Arg	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Arg	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln			
100					105					110								
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val			
115					120					125								
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala			
130					135					140								
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser			
145					150					155					160			
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val			
165					170					175								
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro			
180					185					190								
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys			
195					200					205								
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp			
210					215					220								
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly			
225					230					235					240			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile			
245					250					255								
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu			
260					265					270								
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His			
275					280					285								
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg			
290					295					300								
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys			
305					310					315					320			

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 424

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 with huIgG1 LALAPS Fc with C-terminal lysine

<400> 424

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys

450

<210> 425

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 with huIgG1 LALAPS Fc without C-terminal lysine

<400> 425

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 225 230 235 240

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 426

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 with huIgG1 NSLF Fc with C-terminal lysine

<400> 426

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His

20	25	30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 427

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 with huIgG1 NSLF Fc without C-terminal lysine

<400> 427

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 428

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 with huIgG4 Fc with C-terminal lysine

<400> 428

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 429

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-16.2 with huIgG4 Fc without C-terminal lysine

<400> 429

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Lys Gly Val Thr Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 430
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-16.2 light chain
 <400> 430
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

 35 40 45
 Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 431
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 with huIgG1 WT Fc with C-terminal lysine

<400> 431

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 432

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 with huIgG1 WT Fc without C-terminal lysine

<400> 432

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 433

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 with huIgG1 LALAPS Fc with C-terminal lysine

<400> 433

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 434

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 with huIgG1 LALAPS Fc without C-terminal lysine

<400> 434

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 435
 <211> 449
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 with huIgG1 NSLF Fc with C-terminal lysine

<400> 435

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 436

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 with huIgG1 NSLF Fc without C-terminal lysine

<400> 436

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 437
 <211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 with huIgG4 Fc with C-terminal lysine

<400> 437

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210	215	220	
Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
225	230	235	240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val			
	260	265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
	275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
	290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
305	310	315	320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
	325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
	340	345	350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
	355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
	370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
385	390	395	400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
	405	410	415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
	420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
	435	440	445
<210>	438		
<211>	445		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 with huIgG4 Fc without C-terminal lysine

<400> 438

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220
 Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445
 <210> 439
 <211> 214
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.1 light chain

<400> 439

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 440

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 with huIgG1 WT Fc with C-terminal lysine

<400> 440

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 441

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 with huIgG1 WT Fc without C-terminal lysine

<400> 441

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 442

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 with huIgG1 LALAPS Fc with C-terminal lysine

<400> 442

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 443

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 with huIgG1 LALAPS Fc without C-terminal lysine

<400> 443

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 444

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 with huIgG1 NSLF Fc with C-terminal lysine

<400> 444

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 445

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 with huIgG1 NSLF Fc without C-terminal lysine

<400> 445

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 446

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 with huIgG4 Fc with C-terminal lysine

<400> 446

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

	435		440		445
<210>	447				
<211>	445				
<212>	PRT				
<213>	Artificial Sequence				
<220><223>	MTK-33.12 with huIgG4 Fc without C-terminal lysine				
<400>	447				
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
1 5 10 15					
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr					
20 25 30					
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
35 40 45					
Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe					
50 55 60					
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr					
65 70 75 80					
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
85 90 95					
Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly					
100 105 110					
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe					
115 120 125					
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu					
130 135 140					
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp					
145 150 155 160					
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu					
165 170 175					
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser					
180 185 190					

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 448

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.12 light chain

<400> 448

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Asp Thr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 449

<211> 67

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal domain (N) of human MerTK ECD

<400>

449

Ala Ile Thr Glu Ala Arg Glu Glu Ala Lys Pro Tyr Pro Leu Phe Pro

1 5 10 15

Gly Pro Phe Pro Gly Ser Leu Gln Thr Asp His Thr Pro Leu Leu Ser

20 25 30

Leu Pro His Ala Ser Gly Tyr Gln Pro Ala Leu Met Phe Ser Pro Thr

35 40 45

Gln Pro Gly Arg Pro His Thr Gly Asn Val Ala Ile Pro Gln Val Thr

50 55 60

Ser Val Glu

65

<210> 450

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin-like domain (Ig1) of human MerTK ECD

<400> 450

Ser Lys Pro Leu Pro Pro Leu Ala Phe Lys His Thr Val Gly His Ile

1 5 10 15

Ile Leu Ser Glu His Lys Gly Val Lys Phe Asn Cys Ser Ile Ser Val

20 25 30

Pro Asn Ile Tyr Gln Asp Thr Thr Ile Ser Trp Trp Lys Asp Gly Lys

35 40 45

Glu Leu Leu Gly Ala His His Ala Ile Thr Gln Phe Tyr Pro Asp Asp

50 55 60
 Glu Val Thr Ala Ile Ile Ala Ser Phe Ser Ile Thr Ser Val Gln Arg
 65 70 75 80
 Ser Asp Asn Gly Ser Tyr Ile Cys Lys Met Lys Ile Asn Asn Glu Glu
 85 90 95
 Ile Val Ser Asp Pro Ile Tyr Ile Glu Val Gln

100 105

<210> 451

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin-like domain (Ig2) of human MerTK ECD

<400> 451

Gly Leu Pro His Phe Thr Lys Gln Pro Glu Ser Met Asn Val Thr Arg
 1 5 10 15
 Asn Thr Ala Phe Asn Leu Thr Cys Gln Ala Val Gly Pro Pro Glu Pro
 20 25 30
 Val Asn Ile Phe Trp Val Gln Asn Ser Ser Arg Val Asn Glu Gln Pro
 35 40 45

Glu Lys Ser Pro Ser Val Leu Thr Val Pro Gly Leu Thr Glu Met Ala
 50 55 60
 Val Phe Ser Cys Glu Ala His Asn Asp Lys Gly Leu Thr Val Ser Lys
 65 70 75 80
 Gly Val Gln Ile Asn
 85

<210> 452

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fibronectin type III domain (FN1) of human MerTK ECD

<400> 452

Ile Lys Ala Ile Pro Ser Pro Pro Thr Glu Val Ser Ile Arg Asn Ser

1 5 10 15
 Thr Ala His Ser Ile Leu Ile Ser Trp Val Pro Gly Phe Asp Gly Tyr
 20 25 30
 Ser Pro Phe Arg Asn Cys Ser Ile Gln Val Lys Glu Ala Asp Pro Leu
 35 40 45
 Ser Asn Gly Ser Val Met Ile Phe Asn Thr Ser Ala Leu Pro His Leu
 50 55 60
 Tyr Gln Ile Lys Gln Leu Gln Ala Leu Ala Asn Tyr Ser Ile Gly Val

65 70 75 80
 Ser Cys Met Asn Glu Ile Gly Trp Ser Ala Val Ser Pro Trp Ile Leu
 85 90 95
 Ala Ser Thr

<210> 453

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fibronectin type III domain (FN2) of human MerTK ECD

<400> 453

Thr Glu Gly Ala Pro Ser Val Ala Pro Leu Asn Val Thr Val Phe Leu
 1 5 10 15
 Asn Glu Ser Ser Asp Asn Val Asp Ile Arg Trp Met Lys Pro Pro Thr

 20 25 30
 Lys Gln Gln Asp Gly Glu Leu Val Gly Tyr Arg Ile Ser His Val Trp
 35 40 45
 Gln Ser Ala Gly Ile Ser Lys Glu Leu Leu Glu Glu Val Gly Gln Asn
 50 55 60
 Gly Ser Arg Ala Arg Ile Ser Val Gln Val His Asn Ala Thr Cys Thr
 65 70 75 80
 Val Arg Ile Ala Ala Val Thr Arg Gly Gly Val Gly Pro Phe Ser Asp
 85 90 95
 Pro Val

<210> 454

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Juxta membrane domain region (JM) of human MerTK ECD

<400> 454

Lys Ile Phe Ile Pro Ala His Gly Trp Val Asp Tyr Ala Pro Ser Ser

1 5 10 15

Thr Pro Ala Pro Gly Asn Ala Asp Pro Val Leu Ile Ile

20 25

<210> 455

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal domain (N) of human Axl ECD

<400> 455

Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala Glu Glu Ser Pro Phe Val Gly Asn Pro

1 5 10 15

Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Thr Gly

20 25

<210> 456

<211> 84

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin-like domain (Ig1) of human Axl ECD

<400> 456

Thr Leu Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro Pro Glu Val His

1 5 10 15

Trp Leu Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp Ser Thr Gln Thr

20 25 30

Gln Val Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp Ile Val Val Ser

35 40 45

Gln Leu Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr Gly Gln Tyr Gln
50 55 60

Cys Leu Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser Gln Pro Gly Tyr

65 70 75 80

Val Gly Leu Glu

<210> 457

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin-like domain (Ig2) of human Axl ECD

<400> 457

Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu Pro Glu Asp Arg Thr Val Ala Ala

1 5 10 15

Asn Thr Pro Phe Asn Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro

20 25 30

Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp Ala Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro

35 40 45

Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu His Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr

50 55 60

Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser

65 70 75 80

Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu Pro

85

<210> 458

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fibronectin type III domain (FN1) of human Axl ECD

<400> 458

Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu Leu

1 5 10 15

Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr His
20 25 30

Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln Ala
35 40 45

Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser Val

50 55 60

Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Thr Pro Tyr
65 70 75 80

His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp Thr
85 90 95

His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly

100 105

<210> 459

<211> 87

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fibronectin type III domain (FN2) of human Axl ECD

<400> 459

Val Pro Leu Gly Pro Pro Glu Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser
1 5 10 15

Gln Ala Phe Val His Trp Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr
20 25 30

Leu Leu Gly Tyr Arg Leu Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val
35 40 45

Leu Met Asp Ile Gly Leu Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly
50 55 60

Asp Gly Ser Val Ser Asn Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala
65 70 75 80

Ala Gly Asp Gly Pro Trp Ser

85

<210> 460

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Juxta membrane domain (JM) of human Axl ECD

<400> 460

Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Gln Ala Gln Pro Val

1 5 10 15

His Gln Leu Val Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp Pro Trp

20 25 30

Trp

<210> 461

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MerTK construct signal sequence

<400> 461

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 462

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Axl construct signal sequence

<400> 462

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

<210> 463

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker+His+Avi tag

<400> 463

Gly Gly Ser Gly His His His His His His Gly Gly Gly Leu Asn Asp

1 5 10 15

Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

20 25

<210> 464

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.10 with huIgG1 WT Fc with C-terminal lysine

<400> 464

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 465

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.10 with huIgG1 WT Fc without C-terminal lysine

<400> 465

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 466
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-33.10 with huIgG1 LALAPS Fc with C-terminal lysine
 <400> 466

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

				405						410						415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu		
			420					425					430				
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		
			435					440					445				
Lys																	
<210>	467																
<211>	448																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	MTK-33.10 with huIgG1 LALAPS Fc without C-terminal lysine																
<400>	467																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala		
1				5					10					15			
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Ser	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr		
			20					25					30				
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
			35					40					45				
Gly	Val	Ile	Asp	Pro	Ser	Asp	Asn	Tyr	Ile	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe		
		50				55						60					
Arg	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Glu	Ala	Gly	Thr	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
			100					105					110				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
			115					120					125				
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu		
			130				135						140				

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 468

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.10 with huIgG1 NSLF Fc with C-terminal lysine

<400> 468

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 469

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.10 with huIgG1 NSLF Fc without C-terminal lysine

<400> 469

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 470
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MTK-33.10 with huIgG4 Fc with C-terminal lysine
<400> 470
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 471
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MTK-33.10 with huIgG4 Fc without C-terminal lysine
 <400> 471
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ser Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220
 Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 472

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MTK-33.10 light chain

<400> 472

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Gly Gln Ser Val Ser Asn Thr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210